

MARTIN - BELL - SYNDROM:
EIN BEITRAG ZU KLINIK UND EPIDEMIOLOGIE

MARIANNE HUBER

1986

Aus der Kinder-Poliklinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. H. Spiess

Martin-Bell-Syndrom:

Ein Beitrag zu Klinik und Epidemiologie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marianne Huber
aus
München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Murken

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. H. Spiess
2. Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. U.-J. Walther

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.1986

1. Inhaltsverzeichnis

2. Zusammenfassung

2.1.	Einleitung	3
2.2.1.	„Allgemeines über die Geschichte“	4
2.2.2.	„Einleitung der einzelnen Geschichten“	5
2.2.3.	„Die Geschichte“	6
2.2.4.	„Die Geschichte der Geschichte“	7
2.2.5.	„Die Geschichte der Geschichte“	8
2.2.6.	„Die Geschichte der Geschichte“	9
2.2.7.	„Die Geschichte der Geschichte“	10
2.2.8.	„Die Geschichte der Geschichte“	11
2.2.9.	„Die Geschichte der Geschichte“	12
2.2.10.	„Die Geschichte der Geschichte“	13
2.2.11.	„Die Geschichte der Geschichte“	14
2.2.12.	„Die Geschichte der Geschichte“	15
2.2.13.	„Die Geschichte der Geschichte“	16
2.2.14.	„Die Geschichte der Geschichte“	17
2.2.15.	„Die Geschichte der Geschichte“	18
2.2.16.	„Die Geschichte der Geschichte“	19
2.2.17.	„Die Geschichte der Geschichte“	20
2.2.18.	„Die Geschichte der Geschichte“	21
2.2.19.	„Die Geschichte der Geschichte“	22
2.2.20.	„Die Geschichte der Geschichte“	23
2.2.21.	„Die Geschichte der Geschichte“	24
2.2.22.	„Die Geschichte der Geschichte“	25
2.2.23.	„Die Geschichte der Geschichte“	26
2.2.24.	„Die Geschichte der Geschichte“	27
2.2.25.	„Die Geschichte der Geschichte“	28
2.2.26.	„Die Geschichte der Geschichte“	29
2.2.27.	„Die Geschichte der Geschichte“	30
2.2.28.	„Die Geschichte der Geschichte“	31

meinen Eltern

3. Zusammenfassung der Arbeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturteil	2
2.1. Oligophrenie	2
2.1.1. Definition der Oligophrenie	2
2.1.2. Einteilung der geistigen Behinderung	2
2.1.3. Häufigkeit	3
2.1.4. Psychopathologie der Oligophrenie	4
2.1.5. Körperliche Störungen	4
2.1.6. Intelligenz und mögliche Ursachen ihrer Störung	5
2.1.7. Ätiologische Einteilung der Oligophrenie	6
2.2. Martin-Bell-Syndrom	7
2.2.1. Geschichtlicher Aspekt	7
2.2.2. Häufigkeit	9
2.2.3. Diagnostik: fra X	11
2.2.4. Vererbungsmodus	13
2.2.5. Klinisches Bild beim erwachsenen Mann	17
2.2.5.1. Körperliche Zeichen	17
2.2.5.2. Genitale	19
2.2.5.3. Intelligenz	20
2.2.5.4. Sprache	22
2.2.5.5. Persönlichkeitsprofil	23
2.2.5.6. Neurologische Befunde	24
2.2.6. Konduktorinnen des Martin-Bell-Syndroms	25
2.2.7. Klinisches Bild im Kindesalter	29
2.2.8. Therapieversuche	31
3. Zielsetzung der Arbeit	34

	Seite
4. Material und Methoden	35
4.1. Ursberg	35
4.2. Auswahl der Patienten	36
4.3. Klinische Untersuchung	37
4.4. Zytogenetische Untersuchung	39
5. Ergebnisse	42
5.1. Patientenbeschreibung	42
5.2. Tabellarische Zusammenstellung der klinischen Daten	67
5.3. Phänotyp	68
5.4. Genitale	77
5.5. Grad der geistigen Behinderung	79
5.6. Sprache	81
5.7. Neurologischer Befund	82
5.8. Familienanamnese	83
5.9. Zytogenetische Ergebnisse	83
6. Diskussion	86
6.1. Klinische Abgrenzbarkeit des Syndroms	86
6.2. Versuch der Zuordnung der Frequenz des fra X zum Alter des Patienten und zum Ausprägungsgrad des Krankheitsbildes	88
6.3. Intrafamiliärer Vergleich in zwei Familien	90
6.4. Darstellung zweier weiterer Fälle mit möglicherweise geschlechtsgebundenem Erbgang	92
6.5. Gegenüberstellung mit den Ergebnissen aus der Literatur	94
6.6. Zusammenfassung der Diskussion	99
7. Genetische Familienberatung (sporadische Fälle)	102
8. Zusammenfassung	107
Literaturverzeichnis	112
Anhang	123

1. Einleitung

Die Krankheitsgruppe der Oligophrenie hatte trotz ihrer weitreichenden Bedeutung für die Gesellschaft noch bis vor einigen Jahrzehnten wenig Beachtung gefunden. Jetzt ist sie zunehmend ins Blickfeld sozialer, pädagogischer und wissenschaftlicher Berufsgruppen gerückt. Bislang war über die zum Schwachsinn führenden Faktoren im Einzelfall wenig bekannt. So lauteten die Diagnosen in den Krankengeschichten der geistig Behinderten häufig "frühkindliche Hirnschädigung unklarer Genese". Therapie - wenn überhaupt möglich - konnte nur bei Schwachsinnformen exogener Genese ansetzen.

Die Verbesserung der klinischen und biochemischen bis hin zur molekular-biologischen Diagnostik ermöglichte in den letzten Jahren eine intensivere Ursachenforschung auf diesem Gebiet. Durch Abspaltung neu entdeckter Krankheitsbilder gelang es zunehmend, die "essentielle" Gruppe zu verkleinern. Mit der besseren Kenntnis der Ursachen der verschiedenen Schwachsinnformen wurden auch der Therapie neue Wege eröffnet.

Gerade in letzter Zeit konnten spezifische Syndrome abgesetzt werden, von denen viele hereditär bedingt sind. Hierzu zählt auch das Martin-Bell-Syndrom, eine Form der geistigen Behinderung, die X-chromosomal vererbt wird.

Wie erste Untersuchungen vermuten lassen, scheint dieses Syndrom eine nicht unerhebliche quantitative Rolle zu spielen. Aber auch die dabei auftretende chromosomale Veränderung - eine für ein monogenes Erbkleiden ungewöhnliche Tatsache - sowie epidemiologische, psychiatrische und phänotypische Besonderheiten haben das Krankheitsbild in den Mittelpunkt vieler Untersuchungen gestellt. Die vorliegende Arbeit will einen Beitrag zur Klärung der Häufigkeit und Phänomenologie dieser Krankheit leisten.

2. Literaturteil

2.1. Oligophrenie

2.1.1. Definition der Oligophrenie

E. Bleuler führte diesen aus dem Griechischen stammenden Begriff (oligos = wenig; phren = Seele, Verstand) in die Psychiatrie ein (Tramer 1964).

Unter Oligophrenie wurde im Gegensatz zur Demenz jene Form der geistigen Behinderung verstanden, die angeboren oder in früher Kindheit erworben ist. Hierzu werden alle Schäden gerechnet, die bis zum ersten Lebensjahr die Ausreifung des Gehirns behindern.

Die WHO beschloß 1967, die Einteilung nach der Abweichung vom statistischen Durchschnitt, dem ein IQ von 100 zugeordnet wurde, zu richten. Dementsprechend gilt als geistig behindert, wer um mehr als das Doppelte der Standardabweichung - also $IQ < 70$ - abweicht.

Die früher üblichen Begriffe Deбилität, Imbezilität und Idiotie sind weitgehend verlassen worden. Während sich diese Einteilung vor allem nach dem Intelligenzquotienten richtete, versucht man heute sich weniger an diesem als an soziokulturellen und funktionellen Kriterien zu orientieren. Benda definierte geistige Behinderung folgendermaßen: "Ein Mensch ist vom Rechtsstandpunkt oligophren, wenn er nicht imstande ist, sich selbst und seine Angelegenheiten zu besorgen und wenn er dies auch nicht lernen kann, sondern zu seinem eigenen und dem Wohle der Gesellschaft Überwachung, Kontrolle und Fürsorge braucht." (zitiert in: Müller 1973)

2.1.2. Einteilung der geistigen Behinderung

Es werden neben den Grenzfällen der Minderbegabung (IQ 70-80) im Allgemeinen drei Gruppen unterschieden:

- Leichte Behinderung mit einem IQ zwischen 50 und 70
- mittlere Behinderung mit einem IQ zwischen 20 und 50
- starke Behinderung mit einem IQ unter 20

Der IQ allein macht keine Aussage über die soziale Kompetenz. Im selben Maß wie beim Gesunden ist für die Entwicklung der Fähigkeiten beim Behinderten der familiäre und kulturelle Rahmen wichtig.

Ein grobes Gerüst zur Feststellung des Ausprägungsgrades der geistigen Behinderung geben folgende vier Kategorien (Müller 1973):

1. Leichte Oligophrenie:

Übergang zur normalen Begabung fließend; verzögerte Entwicklung in der Kindheit; meist Besuch einer Sonderschule; beim Erwachsenen zum Teil soziale und berufliche Selbständigkeit möglich.

2. Mittelgradige Oligophrenie:

Deutlich verzögertes Erlernen von Laufen und Sprechen; nur geringe Bildungsfähigkeit; im Erwachsenenalter Fähigkeit zu einfachen Tätigkeiten in beschützenden Werkstätten.

3. Ausgeprägte Oligophrenie:

Erhebliche Verzögerung der motorischen Entwicklung; nur begrenztes Sprachverständnis und begrenzte Äußerungsmöglichkeit; in geringem Umfang Selbstversorgung möglich.

4. Hochgradige Oligophrenie:

Benötigt Pflege und Aufsicht in fast allen Bereichen; fast völlig ausbleibende Sprachentwicklung.

2.1.3. Häufigkeit

Die Angaben zur Häufigkeit der Oligophrenien schwanken zwischen den verschiedenen epidemiologischen Studien erheblich. Während die Schwachsinnshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung bei skandinavischen Autoren um 0,6 Prozent liegen, wurden bei Untersuchungen in der Schweiz und in den USA weitaus höhere Werte gefunden. Der Prozentsatz der geistigen Behinderungen mit einem IQ < 70 betrug etwa drei Prozent.

2.1.4. Psychopathologie der Oligophrenie

In erster Linie ist die Fähigkeit zum abstrakten und theoretischen Denken gestört. Typisch ist das Haften am Konkreten und das Nichterkennen von logischen Zusammenhängen. Die Beurteilung und Einschätzung von Objekten und Situationen gelingt nur schwer. Teilleistungen wie zum Beispiel Gedächtnis und Orientierung können dabei unbeeinträchtigt oder sogar überdurchschnittlich ausgeprägt sein. Die Ausdrucksweise ist einfach; differenzierte Gefühle können kaum ausgedrückt werden. Im Affekt zeigen die Oligophrenen öfter depressive Verstimmungen. Auf Grund des häufig wenig differenzierten Gefühlslebens neigen sie zu Extremen und werden oft als "erethisch" oder "torpide" bezeichnet, wobei das letztere überwiegt.

Neurotische und psychotische Störungen treten häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung auf. In der Studie von Pollock (1944) wird die Häufigkeit einer Schizophrenie mit 18,4 Prozent angegeben; 2,1 Prozent der Patienten hatten Depressionen aus dem zylothymen Formenkreis. In anderen Studien wurde dagegen kein vermehrtes Auftreten von Psychosen gefunden.

Die Motorik - insbesondere bei schwereren Graden der Behinderung - ist häufig ungeschickt, die Koordination schlecht, ohne neurologische Störung. Die Sprache ist einfach, oft schwer zu verstehen, da Anfang und Ende von Wörtern und Silben nur ungenügend markiert werden. Häufig sind Stammeln und Lispeln, seltener Stottern zu finden.

2.1.5. Körperliche Störungen

Nur ein Teil der geistig Behinderten leidet auch an körperlichen Fehlbildungen; neurologische Symptome und Epilepsie treten dagegen öfter auf. Weitaus am häufigsten sind sie bei schweren Schwachsinnformen zu finden. Selbst unter Zuhilfenahme der modernen Diagnostik (zum Beispiel Computertomographie) ist die Frage 'angeboren oder früh erworben' nicht immer mit Sicherheit zu beantworten.

Zum einen kann das körperliche Gebrechen Folge des schweren Ausprägungsgrades der Oligophrenie sein - wie zum Beispiel Versteifung und Muskelschwund - zum anderen aber kann es direkte Folge der Schädigung sein, die auch die Ursache des Schwachsinnns ist - zum Beispiel Stoffwechselerkrankung. Nicht immer jedoch ist der Zusammenhang zwischen geistiger und körperlicher Behinderung bekannt.

Die Lebenserwartung ist mit abnehmender Intelligenz deutlich geringer. So beträgt die mittlere Lebensdauer eines geistig Behinderten höheren Grades 37 Jahre. Als häufigste Todesursache werden Kreislaufversagen, Infektionen (vor allem Tbc und Pneumonie) und Tod durch Status epilepticus angegeben (Rees 1976).

2.1.6. Intelligenz und mögliche Ursachen ihrer Störung

Einteilung und Abgrenzung der Oligophrenien ist schwierig, da es zwischen Norm und Schwachsinn keine scharfen Grenzen gibt (E. Bleuler 1966). Intelligenz ist wie andere kontinuierlich verteilten Eigenschaften multifaktoriell determiniert. Außer von zahlreichen Genen ist sie auch von Umweltfaktoren abhängig, die sich in einer mehr oder minder zufälligen Weise kombinieren. Daraus ergibt sich eine Verteilung des Intelligenzniveaus in der Bevölkerung entsprechend der Gauß'schen Normalverteilung. So forderte Luxemburger (1939), Schwachsinn sei an sich keine Krankheit, sondern eine "unterwertige Variante" der menschlichen Persönlichkeit. Die Analyse der Häufigkeitskurve zeigt bei einem $IQ < 50$ mehr Fälle als rein statistisch zu erwarten wäre (K. Pearson 1914). Da sich dieses Ergebnis auch in anderen Studien bestätigte, liegt der Schluß nahe, daß sich die Oligophrenien prinzipiell in zwei verschiedene Gruppen unterteilen lassen - a) in die einer extremen Minusvariante der Verstandesbegabung und b) in jene der "pathologischen" Fälle, die Folge eines organischen Schadens des ZNS sind.

2.1.7. Ätiologische Einteilung der Oligophrenie

Die Gruppe der Personen mit leichter Behinderung umfaßt den größten Teil der Oligophrenen (nach Verschuer etwa zwei bis drei Prozent der Gesamtbevölkerung) (zitiert in Weitbrecht 1973). Nach Untersuchungen von Benda dürften etwa ein Fünftel dieser Fälle auf exogene Schäden zurückzuführen sein, während vier Fünftel endogener Natur (d.h. Minusvariante, Chromosomopathie und monogene Mutationen) sind. Die schweren Formen geistiger Behinderung nehmen nur einen geringen Anteil ein; nur etwa 0,5 Prozent der Gesamtbevölkerung entfallen auf die mäßigen und 0,25 Prozent auf die schwersten Schwachsinnszustände. Nach Benda ist das Verhältnis exogen zu endogen in diesen Fällen umgekehrt - d.h. stärkere Schwachsinnszustände sind überwiegend erworben.

Im wesentlichen lassen sich drei ätiologische Gruppen unterscheiden:

I. Anlagebedingte Oligophrenie

1. multifaktoriell vererbter Schwachsinn

2. monogene Ursachen

- | | |
|------------------|--------------------------------------|
| a) rezessiv | z.B. Phenylketonurie |
| b) dominant | z.B. Sturge-Weber-Syndrom |
| c) X-chromosomal | z.B. Renpenning, Martin-Bell-Syndrom |

3. Chromosomenaberrationen

- | | |
|----------------|-------------------------------|
| a) numerisch | z.B. Trisomie 21, Trisomie 18 |
| b) strukturell | z.B. 5 p ⁻ |

II. Schädigung während der fetalen oder frühkindlichen Entwicklung

1. pränatal

- | | |
|--------------------|---|
| a) Infektionen | z.B. Toxoplasmose, Rubeolen, konnatale Lues |
| b) Intoxikationen | z.B. Alkohol |
| c) Mangelernährung | |

2. perinatal

- | | |
|----------------------------------|-------------------|
| a) Geburtstrauma | z.B. Zangengeburt |
| b) Asphyxie mit/ohne Hirnblutung | |
| c) Kernikterus | |

3. postnatal
 - a) Infektionen
 - b) Hypoglykämie
 - c) Trauma

III. Störung der intellektuellen Entwicklung = Pseudodemenz

1. mangelnde Stimuli aufgrund ungünstiger psychosozialer Bedingungen
2. andere Behinderungen - z.B. Taubheit

2.2. Martin-Bell-Syndrom

2.2.1. Geschichtlicher Aspekt

Immer wieder wurde beobachtet, daß geistige Behinderung unter Männern häufiger zu finden ist als unter Frauen. Penrose (1938) fand in seiner Untersuchung von institutionalisierten Oligophrenen 59,3 Prozent Männer. Luxemburger (1932) vermutete die Ursache dieses Ungleichgewichts entweder in einem geschlechtschromosomal beeinflussten autosomalen Gen oder in einem X-chromosomal rezessiven Gen. Es häuften sich die Beispiele von Familien, bei denen durch detaillierte Stammbaumanalyse ein geschlechtsgebundenes Vererbungsmuster nachgewiesen werden konnte.

Martin und Bell berichteten 1943 über eine Familie mit elf behinderten Söhnen und einer Mutter mit normaler Intelligenz.

Allan beschrieb 1944 eine Familie mit nur männlichen Betroffenen, die zusätzlich zur geistigen Behinderung eine auffällig gestörte motorische Entwicklung und Muskelatrophie aufwiesen.

Losowski (1961) beobachtete in einer Familie mit 10 behinderten Männern auch zwei betroffene Frauen, die vergleichsweise nur leicht behindert waren.

Dunn (1963) und Opitz (1965) beschrieben zwei Familien, in deren Stammbäumen sich nur männliche Behinderte fanden. In einer kanadischen Familie mit männlichen Behinderten über drei Generationen stand im Vordergrund der Symptomatik neben der geistigen Behinderung eine Mikrozephalie (Renpenning 1962).

Als erster berichteten Eskalante et al. (1971) über eine Verbindung zwischen einer Form des X-chromosomalen Schwachsinn und Makroorchismus; andere Autoren (Turner et al. 1975, Cantu et al. 1976) bestätigten seine Beobachtungen. Anlässlich einer Nachuntersuchung konnte auch bei der von Martin und Bell beschriebenen Familie eine Hodenvergrößerung nachgewiesen werden (Turner et al. 1978); ansonsten zeigten sich wenig körperliche Auffälligkeiten.

Bei einer Chromosomendarstellung von Familienmitgliedern mit geschlechtsgebundenem Erbgang entdeckte Lubs (1969) am distalen Ende des langen Armes eines Chromosoms der C-Gruppe eine brüchige Stelle, die schließlich dem X-Chromosom zugeordnet werden konnte. Dieses als "Marker X" bezeichnete Chromosom konnte sowohl bei zwei männlichen als auch bei einigen weiblichen Familienmitgliedern nachgewiesen werden.

In den folgenden Jahren häuften sich Berichte über die Suche nach dem Markerchromosom bei Familien mit geschlechtsgebundenem Erbgang geistiger Behinderung, wobei nicht allen Autoren der Nachweis gelang (Turner et al. 1972, 1975). Erst im Rahmen von Versuchen, die Zusammensetzung der Medien für Lymphozytenkulturen zu verändern, konnte Sutherland (1977) nachweisen, daß die Darstellung des fragilen X in Lymphozytenkulturen von der Art des Mediums abhängig ist: Durch Folsäuremangel im Kulturmedium lassen sich die brüchigen Stellen provozieren. Der zufällige Befund ließ sich nun mit einigen Ausnahmen (Jennings et al. 1980) regelmäßig bei jenen Familien reproduzieren, bei denen die geistige Behinderung mit akromegalen Gesichtszügen und einer Hodenvergrößerung verbunden war. Es wurde damit ein neues Krankheitsbild abgegrenzt, das nach seinen Erstbeschreibern Martin und Bell (1943) benannt wurde.

Aus der großen heterogenen Gruppe des geschlechtsgebunden vererbten Schwachsinnns lassen sich nun drei Krankheitsbilder herauslösen:

1. Martin-Bell-Syndrom (erstmalig beschrieben 1943)
ausführliche Charakterisierung siehe unten
2. Renpenning-Syndrom (erstmalig beschrieben 1962)
Zusätzlich zu der geistigen Behinderung tritt bei diesem Krankheitsbild eine leichte Mikrozephalie auf.
3. Schwachsinn mit ausgeprägter Muskelhypotonie (Allan 1944)
Im Vordergrund steht bei diesem Syndrom neben der Retardierung eine Muskelatrophie verbunden mit erheblicher Muskelschwäche.

2.2.2. Häufigkeit

Zusammenfassung:

Die dem Martin-Bell-Syndrom zugrundeliegende Mutation ist neben der des Down-Syndroms eine der häufigsten Ursachen für geistige Behinderung. Seine Prävalenz unter Männern wird auf 1 : 2000 geschätzt. Es sind aber weitere Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig, um zuverlässige Zahlen zu ermitteln.

In einem Kollektiv von schwachsinnigen Patienten finden sich in etwa einem Fünftel der Fälle Chromosomen-Aberrationen (Fryns et al. 1984). Die Trisomie 21 mit einer Inzidenz von 1 : 700 Geburten ist die häufigste Chromosomen-Aberration. Der Anteil der Down-Patienten unter den geistig behinderten Patienten liegt bei etwa 14 Prozent, doch ist zu berücksichtigen, daß die Ergebnisse der einzelnen Studien voneinander differieren - wohl auch bedingt durch die unterschiedlichen Kriterien für die Aufnahme der Patienten in ein Behindertenzentrum.

Der X-chromosomal vererbte Schwachsinn stellt eine sehr heterogene Krankheitsgruppe mit etwa 47 einzelnen Krankheitsbildern dar (McKusich 1978). Ständig lassen sich neue Syndrome abgrenzen (Gillberg et al. 1984). In epidemiologischen Studien wird die Häufigkeit des X-chromosomalen Schwachsinnns

(auf das Überwiegen von Männern in Behindertenzentren wurde bereits hingewiesen) auf 1 : 600 Männer (Kinnell und Banu 1983) geschätzt. Etwa ein Drittel dieser Fälle sind möglicherweise Träger des fragilen X (Turner et al. 1980). Recht übereinstimmend nehmen Turner (1983) und Froster-Iskenius (1983) eine Häufigkeit des Marker-X-Syndroms von 1 : 2000 Männer an. Die sich in Institutionen befindenden Behinderten sind überwiegend mittelgradig bis schwer behindert, daher werden leichter Behinderte oder Minderbegabte in solchen Studien kaum erfaßt. Es konnte jedoch bei zytogenetischen Vergleichsuntersuchungen (leider mit nur 40 Probanden) unter gesunden Männern kein fragiles X entdeckt werden (Soudek 1980). Über die wirkliche Häufigkeit des Syndroms läßt sich bis jetzt nur eine begrenzte Aussage machen; dazu müssen noch weitere Studien unternommen werden.

In den Reihenuntersuchungen der letzten Jahre wurde mit zunehmendem Bekanntwerden des X-chromosomalen Schwachsinn auch ein Screening nach dem fragilen X durchgeführt. Turner et al. (1970 und 1974) schätzten die Häufigkeit des Martin-Bell-Syndroms bei behinderten Männern ohne bekannte Diagnose auf 10 bis 18 Prozent. Unter 242 geistig behinderten Männern konnte Froster-Iskenius (1983) bei 6,2 Prozent der untersuchten Patienten das Martin-Bell-Syndrom nachweisen. Kähkönen et al. (1983) fanden unter 150 behinderten Männern sechs Patienten mit fragilem X. In einer Untersuchung an geistig behinderten Kindern (Proops et al. 1983) wurde bei drei von 81 Probanden die Diagnose Martin-Bell-Syndrom gestellt. In einer Untersuchung an behinderten Brüdern (Turner 1983) zeigten 45 von 58 Familien einen X-chromosomalen Erbgang; bei immerhin 12 Brüderpaaren konnte das fragile X diagnostiziert werden. Fryns et al. (1984) konnten in einer epidemiologischen Studie bei 2,9 Prozent der Behinderten das Martin-Bell-Syndrom nachweisen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, welche Bedeutung dieses Syndrom als Ursache für Schwachsinn bei Männern hat. Allerdings sind die Resultate der einzelnen Autoren

recht unterschiedlich. So fanden zum Beispiel Kinnell und Banu (1983) in ihrer Studie kein fragiles X. Die jeweiligen untersuchten Gruppen waren aber eher klein und es wurde oft keine Auswahl der Patienten vorgenommen, während andere Autoren das Fehlen von Mißbildungen und motorischen Störungen voraussetzen.

2.2.3. Diagnostik: fra X, das "morphologische Substrat" des Martin-Bell-Syndroms

Zusammenfassung:

Das Martin-Bell-Syndrom ist mit einer fragilen Stelle im Bereich von Xq 27,3 assoziiert. Obwohl sich das fragile X nur in folsäurefreiem Milieu darstellen läßt, ist keine Störung im Thymidinstoffwechsel zu finden. Bestätigt durch Untersuchungen von Rekombinationsereignissen kann der ursächliche Gendefekt im Bereich der fragilen Stelle angenommen werden.

Brüchige Stellen an Chromosomen sind kein auf das X-Chromosom beschränktes Phänomen. Auf zahlreichen Autosomen sind ebenfalls vererbliche fragile Stellen - bis heute sind 13 verschiedene bekannt (Sutherland 1982) - zu finden. Die meisten davon sind Normalvarianten und haben keinen typischen zuzuordnenden Phänotyp. Im Gegensatz dazu läßt sich die fragile Stelle am X-Chromosom konstant einer bestimmten Form der geistigen Behinderung zuordnen (Filippi et al. 1983).

Bei der fragilen Stelle handelt es sich um eine "isochromatic gap with spherical acentric fragments" (Harrison 1983), wie elektronenmikroskopische Studien bewiesen. Die genaue Lokalisation der fragilen Stelle war zunächst uneinheitlich; sie wurde dem Bereich Xq 27 - Xq 28 zugeordnet. Durch Anwendung von "high-resolution" Präparationen gelang eine genaue Zuordnung zur Subbande Xq 27,3 (Jenkins et al. 1983).

Der Nachweis der fragilen Stelle gelingt unter speziellen Kulturbedingungen (erstmalig beschrieben durch Lubs 1969), die im Lauf der Zeit optimiert wurden. Sie reproduziert sich immer an gleicher Position und ist in ihrer Darstellung, wie Sutherland¹ (1977) zeigte, von der Zusammenstellung des Kulturmediums abhängig:

Der wichtigste Faktor für die Expression des fragilen X ist ein folsäurearmes Milieu. Damit erhebt sich die Frage, ob das Martin-Bell-Syndrom nicht mit einer Störung im Folsäurestoffwechsel zusammenhängt. Es können aber keine eindeutigen Hinweise auf eine Störung des Stoffwechsels erbracht werden. Der Folsäurespiegel im Blut der Patienten ist normal. Nach Langenbeck (1984) findet sich als einzige biochemische Auffälligkeit im Blutbild ein erhöhtes MCH, welches ebenfalls bei Patienten mit Folsäuremangel erhöht ist. Auch die fragilen Stellen auf den Autosomen sind in ihrer Darstellung von folsäurearmen Kulturbedingungen abhängig (Sutherland 1979), was eher gegen die Hypothese einer Störung des Folsäurestoffwechsels spricht.

Die regelmäßige Lokalisation der fragilen Stelle am X-Chromosom bei q 27,3 führt zu der Annahme, daß das mutierte Gen - als Ursache für die Behinderung - an oder nahe dieser Stelle liegt (Kaiser-McCaw et al. 1980). Die Genprodukte, z.B. Gerinnungsfaktor IX oder die G6PD, die an den Genorten im Bereich der fragilen Stelle kodiert werden, zeigen aber keine Veränderung in ihrer Aktivität. Ein eindeutiger ursächlicher Zusammenhang zwischen dem mikroskopisch sichtbaren Defekt und dem Krankheitsbild konnte bislang nicht hergestellt werden.

Verfeinerte Techniken in der Molekulargenetik machten es möglich, genetische Koppelungen zwischen den Genorten für G6PD, Faktor IX und dem fragilen X zu untersuchen. Aufgrund des Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus* war es möglich, Rekombinationsereignisse zu beobachten und zu beschreiben. Die von Filippi et al. (1983) beschriebene enge Kopplung zwischen der fragilen Stelle und der G6PD läßt die Lokalisation des ursächlichen Gendefekts nahe der fragilen Stelle vermuten. Dagegen finden zwischen anderen X-chromosomalen Behinderungssyndromen und dem G6PD-Lokus

* Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLP) sind mittels standardisierter biochemischer Methoden nachweisbare DNS-Polymorphismen in der Normalbevölkerung ohne Krankheitswert, die in der chromosomalen Nachbarschaft bekannter pathogener Mutationen als Marker dienen können.

signifikant häufiger Rekombinationen statt. Das Martin-Bell-Syndrom ist damit eine eigene, von den anderen Formen sich unterscheidende genetische Einheit (Filippi et al.1983). Neue Studien zeigen aber, daß auch innerhalb des Martin-Bell-Syndroms das Bild keineswegs einheitlich ist. Warren et al. (1985) und Davies et al. (1985) beschrieben Fälle, in denen eine hohe Rekombinationsrate beobachtet werden konnte. Statistische Analysen von Brown et al. (1985) unterstützen die Theorie von der Existenz zweier Formen - die eine mit einer engen Koppelung an den Gerinnungsfaktor IX, die zweite mit einer hohen Rate an Rekombinationen. Die enge Kopplung ist auffällig häufig in Stammbäumen mit gesunden Überträgern des Syndroms zu finden, während in Familien mit voller Penetranz des Syndroms eine lockere Bindung des fragilen X an den Faktor IX zu beobachten ist. Die beschriebene RFLP-Analyse eröffnet neue Wege zur genaueren Chromosomenuntersuchung und kann künftig trotz möglicher Rekombinationen zuverlässiger zur Entdeckung heterozygoter Frauen und zur pränatalen Diagnostik angewandt werden.

Das Marker-X-Chromosom kann nicht in allen, sondern nur in einem bestimmten Prozentsatz der Zellen Hemizygoter nachgewiesen werden. Unter den speziellen Kulturbedingungen ist diese Frequenz bei einem Patienten konstant und reproduzierbar. Der Anteil der Zellen mit einem fragilen X übersteigt selten 50 Prozent. Damit die Diagnose Martin-Bell-Syndrom gestellt werden kann, sollte mindestens in zwei Prozent der Zellen das Marker X nachgewiesen werden. Eine untere Grenze von positiven Zellen wurde von Jacobs et al. (1980) vorgeschlagen, um eine Verwechslung mit zufälligen Bruchereignissen zu vermeiden.

2.2.4. Vererbungsmodus

Zusammenfassung:

Die Anlage des Martin-Bell-Syndroms wird - wie bei anderen X-chromosomalen Krankheiten über heterozygote Mütter weitergegeben. Nicht bei allen hemizygoten Männern findet sich eine vollständige Penetranz der Merkmale. Diese ge-

sunden Träger des Marker X können die fragile Stelle an ihre Nachkommen weitergeben und sind damit eine nicht unwesentliche Ursache für die Häufigkeit des Martin-Bell-Syndroms.

Der Übertragungsmodus des Syndroms ist mit dem anderer X-chromosomal vererbter Krankheiten - wie zum Beispiel Hämophilie, Rot-Grün-Blindheit, Duchenne-Aran-Krankheit - vergleichbar. Die Söhne einer heterozygoten Mutter, die selbst nicht oder nur geringgradig behindert ist, sind theoretisch in 50 Prozent der Fälle hemizygot, während 50 Prozent der Töchter Konduktorinnen sind. (Allerdings scheint nach neueren Untersuchungen das Heterozygoten-Risiko im Gegensatz zu den anderen X-chromosomal Krankheiten etwas unter 50 Prozent zu liegen. - Schinzel und Largo 1985).

Zusätzlich zu der für geschlechtsgebundene Krankheiten typischen Vererbung finden sich in der Literatur in letzter Zeit zunehmend Berichte über eine Vererbung des fragilen X durch anscheinend gesunde Männer.

In der ursprünglich von Martin und Bell (1943) beschriebenen und von Richard und Webb (1982) nachuntersuchten Familie wurde der Marker durch zwei anscheinend unauffällige Brüder weitergegeben. In einer großen Familie - zuerst beschrieben von Dunn et al. (1963) - mit zehn gesunden Schwestern und sechs gesunden Brüdern konnte in den untersuchten Nachkommen von neun Schwestern das fragile X identifiziert werden. Damit scheinen alle neun heterozygote Überträgerinnen zu sein. Die Konstellation von heterozygoten Töchtern und gesunden Söhnen paßt formalgenetisch ganz zum Bild eines hemizygoten Vaters, während die Wahrscheinlichkeit für eine heterozygote Mutter extrem gering ist. Untersuchungen von Stammbäumen mit augenscheinlicher Übertragung des Gens durch selbst nicht betroffene Männer gibt es auch von anderen Autoren (Brondum-Nielson et al. 1981, Rhoads et al. 1982, Jacobs et al. 1983, van Roy et al. 1983, Froster-Iskenius et al. 1984). Diese Form der Vererbung scheint für das Martin-Bell-Syndrom nicht die Ausnahme zu sein und hebt sich dadurch von anderen Formen des geschlechts-

gebundenen Schwachsinn ab (Sherman et al. 1985).

Gesunde Männer als Überträger des fragilen X werden meist anhand von Stammbaumanalysen erkannt; zytogenetische Untersuchungen können nicht mehr durchgeführt werden, weil der Konduktor zwischenzeitlich meist verstorben ist. Nur einzelne Berichte von Chromosomenuntersuchungen bei männlichen Überträgern des fragilen X sind in der Literatur beschrieben. Dakar et al. (1981) untersuchten zwei gesunde Brüder, bei denen das Marker X nachweisbar war. Webb et al. (1981) konnten bei einem Großvater von behinderten Enkeln das fragile X nachweisen. Es gibt aber auch Untersuchungen von gesunden Männern, die anscheinend das Marker X an spätere Generationen weitergegeben haben und selbst kein nachweisbares Marker-Chromosom hatten (Rhoads et al. 1982, Froster-Iskenius et al. 1984). Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß es zwei Typen von männlichen Überträgern des Syndroms gibt: zum einen solche mit nachweisbarem fra X und eventuell geringgradig ausgeprägtem klinischen Erscheinungsbild und zum anderen solche ohne nachweisbares fragiles X (Jacobs et al. 1983).

Im Rahmen einer großen Studie (Fryns et al. 1984) wurden 25 gesunde Brüder von "Marker-X-Patienten" zytogenetisch untersucht und bei einem wurde das Marker X nachgewiesen. In einer großen Sippe konnte bei einem offensichtlich durchschnittlich intelligenten Bruder eines Marker-X-Patienten von Veenema et al. (1983) ebenfalls das fragile X entdeckt werden. Vermutlich haben etwa ein Prozent der Marker-X-Männer einen normalen IQ (Sherman et al. 1985).

Möglicherweise läßt sich eine Parallele zu dem fehlenden Nachweis des fragilen X bei heterozygoten Überträgerinnen erkennen (Jacobs et al. 1983). Vielleicht gibt es eine gemeinsame Ursache, die den Nachweis verhindert. Diskutiert wird als Ursache der unvollständigen Penetranz des fragilen X ein Suppressor auf den Autosomen (Sherman et al. 1984). Wird bei der Segregation in der Meiose der sich auf den Autosomen befindende Suppressor von dem defekten X Chromosom getrennt, ist der hemizygote Mann klinisch auffällig, ansonsten nicht.

Eine andere mögliche Ursache für die Vererbung durch Männer ist ein wesentlich breiter variierendes Erscheinungsbild des Syndroms als bislang angenommen wurde (Fryns 1984).

Zur Erklärung der unvollständigen Penetranz des Gens stellen Gardner et al. (1984) eine Hypothese auf: auf dem distalen langen Arm des X-Chromosoms ist ein Gen lokalisiert, das neurologische Funktionen beeinflusst. Der Autor nimmt ein abnormes Allel an, das einen erhöhten Spiegel an Thymidin zu seiner Integrität benötigt; ansonsten ist es unauffällig gegenüber "Brüchen". Es kann dann seine Funktion nicht mehr regelrecht erfüllen. Die Besserung der psychischen Störung unter Folsäure-Therapie (Froster-Iskenius 1984) kann ein Hinweis auf die Richtigkeit der Theorie sein.

Die Penetranz beträgt bei heterozygoten Frauen schätzungsweise 39 Prozent und bei hemizygoten Männern 79 Prozent (Sherman et al. 1985). Nicht zuletzt trägt die unvollständige Penetranz wesentlich zu der großen Häufigkeit des Krankheitsbildes bei (Froster-Iskenius 1984).

Ausgehend von der Häufigkeit des Syndroms und dem Selektionsnachteil von geistig behinderten Männern wird - basierend auf der Theorie von Haldane (1935) - eine relativ hohe Mutationsrate vermutet. Sherman et al. (1984) nahmen eine ungewöhnlich hohe Mutationsrate von $7,2 \times 10^{-4}$ in den Spermien an. Andere Untersuchungen zeigen aber, daß die Mutationsrate weit niedriger ist als zunächst angenommen wurde (Vogel et al. 1985) und nicht ausschließlich die Ursache der weiten Verbreitung des Syndroms sein kann. Zwei weitere Faktoren scheinen im wesentlichen die Häufigkeit zu beeinflussen: eine erhöhte Reproduktionsrate der leicht behinderten Konduktorinnen (Fryns et al. 1984) und die Weitergabe des fragilen X durch phänotypisch gesunde Männer.

2.2.5. Klinisches Bild beim erwachsenen Mann

Zusammenfassung:

Das klinische Bild des Martin-Bell-Syndroms bei erwachsenen Männern läßt sich durch drei Hauptsymptome charakterisieren: geistige Behinderung, akromegaler Phänotyp und Makroorchismus. Auch die Sprache kann als typisch angesehen werden. Die einzelnen Symptome manifestieren sich nur bei einem Teil der Patienten und sind in ihrer Ausprägung recht variabel.

2.2.5.1. Körperliche Zeichen

Zusammenfassung:

Der Körperbau der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom wird als akromegal beschrieben. Sehr typisch ist die längliche Gesichtsform mit großen abstehenden Ohren. Die einzelnen Symptome sind aber nur Varianten der Norm und zudem nicht obligat; auch innerhalb von Familien kann der Ausprägungsgrad sehr stark variieren.

Das klinische Bild bei Männern mit Martin-Bell-Syndrom ist charakteristisch, aber in seinen einzelnen Befunden keineswegs so spezifisch wie bei einigen anderen Schwachsinnformen (zum Beispiel Trisomie 21 - Epikantus) - noch ist es obligat. Nur bei etwa 60 Prozent der erwachsenen Männer manifestiert sich die für das Syndrom typische Symptomtrias (geistige Behinderung, akromegaler Phänotyp und Makroorchismus) (Fryns 1984). Während der letzten Jahre wurde von verschiedenen Autoren - Jennings et al. 1980, Gustavson et al. 1981, Richards et al. 1981, Schmidt 1982, Rhoads et al. 1982, Jacobs et al. 1983, Kähkönen et al. 1983, Froster-Iskenius et al. 1983 und 1984 - in vielen Studien das klinische Bild ergänzt. Im Folgenden werden die Ergebnisse mehrerer Studien zusammengefaßt wiedergegeben.

Die Männer werden als groß, kräftig und normal proportioniert beschrieben. Unter elf erwachsenen Patienten fanden Froster-Iskenius et al. (1983) vier Männer, die größer als 185 cm waren. Rhoads et al. (1982) und Jacobs et al. (1983) machten die gegenteilige Beobachtung: die von ihnen beschriebenen Probanden waren eher klein (unter der 50er Perzentile) und neigten zur Fettleibigkeit. Hände und Füße wurden als groß und kräftig beschrieben (Gustavson et al. 1981), während andere Autoren (Rhoads et al. 1982)

eher plumpe Hände mit kurzen Fingern feststellten. Vereinzelt gibt es Berichte über ein vermehrtes Auftreten von Skoliosen (Jennings et al. 1980).

Kranofaziale Stigmata: Der Kopfumfang der betroffenen Männer liegt meist im Normbereich (Froster-Iskenius et al. 1984). Abweichungen nach oben sind jedoch in Einzelfällen beschrieben worden (Jacobs et al. 1983).

Eine längliche Gesichtsform, hohe Stirn, vorspringendes Kinn, Supraorbitalwülste und eine breite Nase werden als typische Merkmale des Gesichts am häufigsten erwähnt. Das auffälligste Symptom sind die großen, häufig auch abstehenden Ohren (Schmidt et al. 1981), die den akromegalen Gesamteindruck der Patienten unterstreichen. Neben der Ohrmuschelvergrößerung fällt eine Formanomalie mit einem dysplastischen oberen Helixbereich auf (Froster-Iskenius et al. 1984). Die von einigen Autoren beschriebene blaßblaue Iris (Schmidt et al. 1981 und Gardner et al. 1983) wird nicht zu den charakteristischen Merkmalen gerechnet.

Der Gaumen ist oft schmal und hoch geformt (Jennings et al. 1980); dagegen wurde bisher nicht über eine vermehrte Spaltbildung des Gaumens berichtet. Häufig ist jedoch eine mandibuläre Prognathie zu finden (Richards et al. 1981).

All diese Befunde sind - wie bereits erwähnt - zwar typische Symptome, aber keineswegs obligat. So fand Fryns (1984) unter 157 behinderten Männern 17, die keinen für das Martin-Bell-Syndrom spezifischen Phänotyp zeigten, was die interfamiliäre Variabilität unterstreicht. Der Ausprägungsgrad im klinischen Bild konnte im Gegensatz zu Beobachtungen einiger anderer Autoren (Froster-Iskenius et al. 1983) in keine Beziehung zu der Frequenz des fragilen X gebracht werden.

2.2.5.2. Genitale

Zusammenfassung:

Das diagnostisch wertvollste Symptom des Martin-Bell-Syndroms ist der endokrinologisch nicht erklärbare Makroorchismus. Auffällig sind die meist vergrößerten Hoden, während die Länge des Penis im Normbereich liegt. Ebenso wie die Akromegalie ist auch der Makroorchismus kein konstantes Merkmal.

Erstmals wurde 1971 von Eskalante das Vorkommen von auffällig großen Hoden bei geistig behinderten Männern beobachtet. Danach häuften sich Berichte (Turner et al. 1975, Cantu et al. 1976) über das Vorkommen von großen Genitalen bei Patienten mit familiärem Schwachsinn. Anlässlich einer zytogenetischen Nachuntersuchung von bereits beschriebenen Familien mit geschlechtsgebundenem Erbgang konnte häufig neben dem fragilen X auch ein Makroorchismus nachgewiesen werden. Bestätigt durch die Ergebnisse ihrer Studien stellten Turner et al. (1978) und Sutherland und Ashford (1979) die Hypothese auf, daß bei geschlechtsgebundenem vererbten Schwachsinn - verbunden mit Makroorchismus - auch das Marker X nachgewiesen werden kann. Turner und Opitz (1980) schlugen vor, dieses Krankheitsbild als "Makroorchismus-Marker-X-Syndrom" (MOMX) zu bezeichnen.

Bei dem folgenden Screening nach weiteren Patienten mit diesem Krankheitsbild fanden sich auch Fälle, bei denen trotz verbesserter Methoden das Marker X nicht nachgewiesen werden konnte (Jennings et al. 1980, Herbst 1981 und Fishburn et al. 1983). Die geistige Behinderung mit Makroorchismus (MRMO*), aber ohne fragiles X, scheint eine eigene genetische Einheit zu sein, wobei sich das klinische Bild in beiden Fällen nicht unterscheidet.

Andere Autoren wiederum - Mattei et al. 1981, Howard-Peebles et al. 1982, Webb et al. 1982, Jacobs et al. 1983, Gardner et al. 1983 - berichteten über Patienten, bei denen zwar das Marker-X-Chromosom nachweisbar ist, dagegen keine Hodenvergrößerung gefunden werden kann. Trotz dieser Ausnahmen ist der Makroorchismus das wertvollste klinische Kennzeichen für das Martin-Bell-Syndrom. Nach Schätzungen von Jennings et al. (1980) dürften etwa 80 Prozent der

Marker-X-Männer eine Hodenvergrößerung nachweisen. Die anderen 20 Prozent der erkrankten Männer haben ein normales, manchmal sogar ein kleines Hodenvolumen (Jacobs et al. 1983).

Das Hodenvolumen ist meist deutlich auf das zwei-bis dreifache der Norm vergrößert; es können sogar Volumina von über 100 ml erreicht werden. In den überwiegenden Fällen ist der Makroorchismus beidseits zu finden (Zollinger et al. 1983). Außer der Hodenvergrößerung weist das Genitale keine Besonderheiten auf. Die Größe des Penis ist im Normbereich (Sutherland und Ashford 1979).

Die Ursache für den Makroorchismus ist bis jetzt noch nicht geklärt. Als einzige Veränderung wird ein interstitielles Ödem des Hodengewebes (Rubvalcaba 1977) beschrieben; ansonsten ist der histologische Befund (mit Spermatogenese) unauffällig (Cantu et al. 1978). Die Untersuchung des Hormonstatus als mögliche Ursache der Hodenvergrößerung und der akromegalen Auffälligkeit ergab sowohl bei der Basissekretion als auch nach Stimulation Normalwerte. Die Untersuchungen der verschiedenen Autoren stimmen in ihren Ergebnissen überein. Die Fertilität scheint nicht gestört zu sein. Die gesamten Hodenfunktionen (Spermatogramm, Testosteron-Spiegel etc.) sind normal (Cantu et al. 1978).

2.2.5.3. Intelligenz

Zusammenfassung:

Obwohl gültige Aussagen noch nicht gemacht werden können, scheint eine breite Variabilität des Intelligenzniveaus vorzuliegen. Die Mehrheit der Martin-Bell-Patienten scheint aber einen IQ unter 50 zu haben. Auffallend ist die Diskrepanz zwischen verbalem und Handlungs-IQ. Untersuchungen einiger Autoren scheinen eine negative Beziehung zwischen IQ-Level und Frequenz des fragilen X zu bestätigen.

Die geistige Behinderung ist das wichtigste Kriterium zur Auswahl der Patienten für ein fra-X-Screening. Eine Aussage über die Intelligenzverteilung unter Martin-Bell-Patienten läßt sich aber nur mit Einschränkung machen.

Die Studien werden meist in Behinderten-Zentren durchgeführt, in denen überwiegend mittel- bis hochgradig Behinderte institutionalisiert sind. Schätzungsweise nur ein Drittel der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom sind aber in Heimen für geistig Behinderte untergebracht (Froster-Iskenius et al. 1984). Des weiteren ist noch nicht ausreichend untersucht, inwieweit das Marker-X auch unter Nichtbehinderten auftritt.

Zur IQ-Erhebung werden von den Autoren verschiedene Testverfahren angewandt (WAIS-R, Raven-Progressiv-Matrix, Stanford-Binet RBS, Slossen-Intelligenztest), deren Ergebnisse sich nicht immer vergleichen lassen, zumal bei Marker-X-Patienten erhebliche Unterschiede zwischen verbalem und Handlungs-IQ bestehen (Howard-Peebles et al. 1979). Auch soziokulturelle Variabilität kann beim Vergleich der Ergebnisse eine Rolle spielen.

Im Rahmen einer Reihenuntersuchung konnte bei 12 von 15 Patienten mit dem Syndrom ein IQ unter 50 ermittelt werden (Froster-Iskenius et al. 1983). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Studien von Gardner et al. (1983) und Chudley et al. (1983). Mittel- bis hochgradig behindert im verbalen Teil waren 13 Jungen in einer Untersuchung von Largo (1983); die Ergebnisse im praktischen Teil der Intelligenzprüfung hingegen waren deutlich besser. Für eine große Variabilität des Intelligenzniveaus als eigentliches Erscheinungsbild des Martin-Bell-Syndroms sprechen die Ergebnisse von Gustavson et al. (1981) und Jacobs et al. (1983). Die bei einem Screening gefundenen fünf Probanden waren alle hochgradig geistig behindert, während die behinderten Verwandten, die nie in einem Behindertenzentrum untergebracht waren, nur leicht- bis mittelgradig retardiert waren (Jacobs et al. 1983). Nach Schätzungen von Gustavson et al. (1981) haben etwa 75 Prozent der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom einen IQ über 50 und nur 25 Prozent sind schwer geistig behindert.

Zwischen der Höhe des IQ und der Frequenz des fragilen X bei Hemizygoten besteht nach Ergebnissen von Chudley et al. (1983) eine negative Korrelation, wie sie für heterozygote Frauen schon länger diskutiert wird. Ebenfalls scheint der Prozentsatz der fra-X-positiven Zellen mit zunehmendem Alter der Patienten geringer zu werden. Während einige Studien (Silverman et al. 1983) dies bestätigen, konnten mehrere Autoren (Rhoades et al. 1982 und Fryns et al. 1984) keine Korrelation zwischen dem Grad der geistigen Behinderung, dem Alter und der Frequenz des fragilen X herstellen.

2.2.5.4. Sprache

Zusammenfassung:

Die Sprache bleibt hinter den praktischen Fähigkeiten der Patienten zurück. Der Satzbau ist äußerst einfach und besteht meist nur aus einigen Worten. Auffällig sind stereotype Wiederholungen und eine rhythmische Form der Betonung. Diese Art der Sprachstörung scheint unter geistig Behinderten weiter verbreitet und nicht allein für das Martin-Bell-Syndrom typisch zu sein.

Verzögerte Sprachentwicklung ist bei gesunden Jungen etwa doppelt so häufig wie bei gesunden Mädchen (Ratcliff 1982). Als Ursache wird ein retardierender Einfluß des Y-Chromosoms diskutiert.

In einer Studie über Kinder mit gonosomalen Aberrationen zeigten sich sowohl für die Jungen als auch für die Mädchen Lern- und Sprachschwierigkeiten. McLaughlin (1980) beschreibt schwere sprachliche Entwicklungsstörungen bei Mitgliedern von Familien mit X-chromosomaler geistiger Behinderung. Die Sprachstörung sieht er im selben ursächlichen Zusammenhang wie die Störung der Motorik. Durch gezielte Förderung über mehrere Jahre ließen sich die verbalen Fähigkeiten verbessern, so daß sie dem Denkvermögen der Patienten weit eher entsprachen.

Eine erhebliche Diskrepanz zwischen verbalem und Handlungs-IQ wird bei mehr als der Hälfte der Fälle mit Martin-Bell-Syndrom gefunden (Lehrke 1974, Howard-Peebles et al. 1979).

Das Sprachverständnis ist erheblich besser als die Ausdrucksfähigkeit. Der Satzbau ist meist einfach, agrammatisch und beschränkt sich auf wenige Worte; häufig sind Ein-Wort-Sätze. Als charakteristisch werden Wiederholungen von Sätzen und einzelnen Worten bezeichnet, die über den Rahmen der Echolalie bei Behinderten hinausgehen (Jacobs 1983). Die Sprache ist abgehackt und zeigt eine eigene rhythmische Sprachmelodie, die Ähnlichkeiten mit der Litaneisprache hat (Turner et al. 1980).

Howard-Peebles et al. (1979) fanden diese Form der Sprachstörung nicht ausschließlich typisch für diese Art von geistiger Behinderung, sondern sie ist ein relativ häufiges Symptom unter geistig Behinderten überhaupt. Als mögliche Teilursache der Sprachstörung wird auch eine mangelnde Kontrolle der Mund- und Zungenmuskulatur in Erwägung gezogen.

2.2.5.5. Persönlichkeitsprofil

Zusammenfassung:

Die hervorstechendsten Verhaltensmerkmale sind Konzentrationsschwäche und erhebliche Bewegungsunruhe. Es besteht aber keine Beziehung zu dem sonstigen Ausprägungsgrad des Martin-Bell-Syndroms. Auffällig häufig ist autistisches Verhalten zu beobachten.

Die Verhaltensmerkmale der Marker-X-Patienten werden von den verschiedenen Autoren so ähnlich und typisch beschrieben, so daß sich eine genauere Kenntnis hilfreich für die Diagnosestellung erweisen könnte. Fryns et al. (1984) fanden bei allen 21 untersuchten Jungen neben einer erheblichen Konzentrationsstörung ein hyperkinetisches Syndrom. Ihr chaotisches Verhalten störte bei einigen den sozialen Kontakt erheblich.

Bei zwei Drittel der Patienten wurde autoaggressives Verhalten mit selbstzerstörerischen Tendenzen beobachtet. Eine Korrelation zwischen Ausprägungsgrad dieser Symptome und IQ konnte nicht festgestellt werden. Bei drei dieser 21 Patienten wurde zuerst Autismus diagnostiziert, bevor das Martin-Bell-Syndrom festgestellt wurde. Autismus (bei

zwei von fünf untersuchten Patienten) wurde auch von Jacobs et al. (1983) gefunden. Aufgrund mehrerer solcher Beobachtungen vermutete man eine enge Verbindung zwischen dem Martin-Bell-Syndrom und dem Autismus (Brown et al. 1982). Zur Überprüfung dieser These wurden 57 autistische Kinder zytogenetisch untersucht, aber bei keinem wurde das fragile X nachgewiesen (Venter et al. 1984). Andere Autoren bestätigten dieses Ergebnis: So konnten Watson et al. (1984) bei einer Untersuchung von 76 geistig behinderten autistischen Kindern aus drei verschiedenen Zentren nur bei einem das Martin-Bell-Syndrom feststellen. Es scheint zwar, daß das fragile X zum Teil Ursache einer autistischen Entwicklung ist, doch ist der Anteil des Martin-Bell-Syndroms unter autistischen Kindern geringer als angenommen und wahrscheinlich auch nicht größer als unter anderen geistig Behinderten.

2.2.5.6. Neurologische Befunde

Zusammenfassung:

In den überwiegenden Fällen scheint das Martin-Bell-Syndrom mit keiner neurologischen Symptomatik verbunden zu sein. Vereinzelt wird aber über Spastik, etwas häufiger über Grand-mal-Epilepsien berichtet.

Patienten mit dem Martin-Bell-Syndrom werden vor allem in jenen Gruppen von Behinderten gefunden, die zusätzlich zu ihrer geistigen Behinderung keine sonstige körperliche Behinderung oder neurologische Symptomatik aufweisen (Kähkönen et al. 1985). Gelegentlich aber scheint das Martin-Bell-Syndrom mit Krampfanfällen und gröberen motorischen Störungen verbunden zu sein.

Jennings et al. (1980) fanden bei einer Untersuchung von drei Familien bei zwei Patienten einer Familie deutliche Spastik, bei weiteren zwei (untereinander nicht verwandten) Männern Grand-mal-Epilepsie. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren gemacht (Gustavson et al. 1981, Gardner et al. 1983). Über einen auffallend hohen Anteil an Patienten mit Epilepsie berichten Froster-Iskenius et al. (1983). In einer Gruppe von 34 Behinderten hatten 15

Patienten zumindest einmal einen epileptischen Anfall gehabt. Bei weiteren Probanden der untersuchten Gruppe fanden sich unspezifische EEG-Veränderungen.

Insgesamt verläuft die statomotorische Entwicklung in der Kindheit auffällig verzögert. So werden zum Beispiel Sitzen und Laufen weitaus später erlernt als es für gesunde Kinder üblich ist; in seltenen Fällen bleiben die Kinder immer inkontinent.

Neben einer mäßig entwickelten Feinmotorik sind die Patienten in der Koordination deutlich behindert, aber nicht so schwer, um auf eine neurologische Läsion schließen zu können (Fryns et al. 1984). Gelegentlich wird auch über ein vermehrtes Auftreten von Strabismus bei den Patienten berichtet (Gustavson et al. 1981).

2.2.6. Konduktorinnen des Martin-Bell-Syndroms

Zusammenfassung:

Das klinische Bild der Konduktorinnen ist sehr breit gefächert. Das Intelligenzniveau reicht von normal bis leicht behindert. Die typischen Merkmale im Phänotyp sind selten und geringer ausgeprägt zu finden. Die nachweisbare Frequenz des fragilen X überschreitet selten 20 Prozent; noch dazu scheinen die darstellbaren Fra X mit zunehmendem Alter weniger zu werden. Zusätzlich wird eine Korrelation der Frequenz des fragilen X - insbesondere des aktiven fragilen X - mit dem intellektuellen Niveau beobachtet.

Der Nachweis des fragilen X-Chromosoms bei Frauen hat im Hinblick auf die genetische Familienberatung große Bedeutung, da theoretisch bei der Hälfte der männlichen Kinder das Risiko besteht, geistig behindert zu sein. Während sich bei den betroffenen Männern in bis zu 58 Prozent der Zellen das fragile X-Chromosom nachweisen läßt, findet sich bei heterozygoten Frauen selten eine Frequenz über 20 Prozent. Häufig aber gelingt der Nachweis überhaupt nicht. Unter 44 obligaten Überträgerinnen des fragilen X konnte in 14 Fällen kein Marker X nachgewiesen werden (Fryns 1984). In einer Untersuchung von Gustavson et al.

(1981) fand sich das fragile X in 20 der 25 obligaten Konduktorinnen. Ganz ähnlich wie bei den anderen Autoren gelang Brondum-Nielsen et al. (1983) in einer zytogenetischen Untersuchung von 63 obligaten Überträgerinnen nur bei 83 Prozent der Fälle der Nachweis des Marker-X-Chromosoms. Damit sind bis jetzt der Erkennung heterozygoter Frauen mittels zytogenetischer Untersuchung Grenzen gesetzt.

Das klinische Bild bei Konduktorinnen ist ebenfalls wenig hilfreich für die Diagnosefindung. Die Intelligenzentwicklung ist zwar relativ häufig beeinträchtigt, aber nicht notwendigerweise. In einer Studie von Fryns (1984) hatten von 62 untersuchten Überträgerinnen 39 eine normale Intelligenz. Eine genaue Dokumentation der IQ-Messung von 18 heterozygoten Frauen wird in einer Studie von Froster-Iskenius et al. (1984) vorgelegt: zwei Frauen hatten einen IQ über 100, sieben zwischen 90 und 100, sieben zwischen 70 und 90 und nur zwei waren schwerer geistig behindert.

Die Beobachtungen sprechen für eine geistige Retardierung bei heterozygoten Frauen in etwa einem Drittel der Fälle (Sutherland et al. 1984). Über schwerere Behinderungen unter Frauen wird in der Literatur nur selten berichtet. Typisch sind Lernschwierigkeiten im mathematisch-abstrakten Bereich (getestet durch WALIS-R), während sich bei einer nicht-ausgewählte Gruppe von lernbehinderten Frauen kein entsprechendes WALIS-R-Profil zeigte. Selbst bei Konduktorinnen mit normalem IQ ist diese Form der Lernschwierigkeit zu finden (Kemper et al. 1985).

Dementsprechend ist der Anteil an institutionalisierten Frauen mit Martin-Bell-Syndrom geringer als an männlichen Behinderten. In einer Untersuchung von Mayer et al. (1985) wurde in einer Gruppe von 278 geistig behinderten Frauen nur eine einzige mit positivem fragilen X gefunden.

Dagegen waren unter 128 lernbehinderten Schulumädchen fünf Fälle, bei denen das Marker-X-Chromosom nachgewiesen werden konnte (Turner et al. 1982). Turner et al. (1980) führen etwa zehn Prozent der Fälle von Lernbehinderung

bei Frauen auf X-chromosomale Erbanlagen zurück.

Einige der körperlichen Merkmale von Hemizygoten gibt es auch bei den Konduktorinnen. Häufiger sind sie unter den lernbehinderten Frauen zu finden. Aber auch gesunde Konduktorinnen können einige der Merkmale zeigen. Fryns (1984) berichtete über zwei von 39 gesunden heterozygoten Frauen, die ein längliches Gesicht und ein prominentes Kinn hatten. In einigen Fällen wird auch das für das Martin-Bell-Syndrom typische Sprachmuster beobachtet (Proops et al. 1983).

Insgesamt gesehen ist das klinische Erscheinungsbild unterschiedlich ausgeprägt und weist nur in seltenen Fällen - analog zu dem Intelligenzniveau - ähnliche extreme Ausprägungsformen auf wie sie bei den Männern zu finden sind.

Die niedrige Frequenz und der häufig fehlende Nachweis des fragilen X bei heterozygoten Frauen über 40 führen zu der Annahme, zwischen Alter und Frequenz des fragilen X bestehe eine inverse Beziehung (Sutherland et al. 1979). Einige Autoren konnten dies bestätigen (Turner et al. 1980, Chudley et al. 1983), während andere keine Korrelation zwischen Alter der Patienten und Frequenz feststellen konnten (Schmidt 1982, Froster-Iskenius et al. 1984, Brondum-Nielsen 1984). Eine mögliche Erklärung für diese Beziehung entwickelten Jacobs et al. (1980): Das fragile X ist vermutlich anfällig gegenüber einem vollständigen Verlust des Satellit Xq 27,3 und damit - wenn die fragile Stelle auf dem aktiven X-Chromosom liegt - verbunden mit dem Zelltod. Dies würde bei heterozygoten Frauen, nicht aber bei hemizygoten Trägern, die abnehmende Frequenz im Lauf der Jahre erklären.

Möglicherweise gibt es zwei Typen von heterozygoten Frauen: zum einen Konduktorinnen mit normaler Intelligenz und Abnahme der Frequenz des Marker-X-Chromosoms mit zunehmendem Alter; und zum anderen behinderte Konduktorinnen, die auch im hohen Alter das Marker-X-Chromosom in ihren Leukozyten zeigen (Froster-Iskenius et al. 1984).

Neben der Abhängigkeit der Frequenz des fragilen X vom Alter scheint auch eine Beziehung zwischen dem Grad der mentalen Retardierung der Konduktorinnen und der Frequenz des fragilen X zu bestehen (Chudley et al. 1983, Fishburn et al. 1983). Die Frequenz des fragilen X unter 62 gesunden Frauen bewegt sich zwischen einem und achzehn Prozent (im Mittel drei Prozent), während sie bei lernbehinderten Frauen zwischen 1 Prozent und 36 Prozent (im Mittel 11,5 Prozent) liegt (Fryns et al. 1984).

Lyon (1962) entwickelte die inzwischen fundierte Hypothese, die das Ungleichgewicht zwischen Gonosomen bei Mann und Frau erklären soll. Durch Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen kurz vor der Implantation des mehrzelligen Keimlings herrscht bei der Frau ein ähnlich hemizygoter Zustand wie beim Mann. Nur ein X-Chromosom - welches, entscheidet der Zufall - ist funktionell aktiv; das andere ist während der S-Phase überwiegend spiralisiert. Eine bevorzugte Inaktivierung des fragilen X konnte nicht nachgewiesen werden (Jacobs et al. 1980). Es hängt vom Zufall ab, welche und wieviele Zellgruppen ein aktives fragiles X tragen.

Widersprüchlich erscheint ein in der Literatur beschriebener Fall einer gesunden Konduktorin, bei der auf beiden X-Chromosomen die fragile Stelle nachgewiesen werden konnte, die also homozygot ist (Brondum-Nielsen et al. 1982). Die wahrscheinlichste Erklärung für den homozygoten Zustand ist aber ein Crossing-Over in den Lymphozytenkulturen (Gardner et al. 1984).

Deutlicher ist die Beziehung zwischen dem IQ-Grad und dem Prozentsatz aktiver fra X. Das Marker-X-Chromosom ist bei gesunden Konduktorinnen überwiegend das inaktive, sich spät replizierende X-Chromosom (damit auch schwerer nachzuweisen), während bei heterozygoten Frauen mit geringem Intelligenzgrad mehr Marker-X-Chromosomen früh repliziert werden. Entsprechende Beobachtungen wurden von Uchida et al. (1983), Froster-Iskenius et al. (1984) und Tuckermann et al. (1985) gemacht. Beim Vergleich des Replikations-

status des Marker-X-Chromosoms sind bei geistig behinderten Frauen 70 Prozent und mehr aktiv; bei normal intelligenten Konduktorinnen liegt der Anteil meist deutlich unter 50 Prozent.

Interessant in diesem Zusammenhang ist ein Bericht über einige Zwillingsgeschwestern mit nachweisbarem fragilen X. Eine der Schwestern ist von überdurchschnittlicher Intelligenz, während die andere schwer lernbehindert ist. Bei beiden kann in sieben Prozent der Zellen das fragile X nachgewiesen werden. Deutlich verschieden ist aber der Replikationsstatus des Marker-X-Chromosoms (Tuckerman et al. 1985).

Damit sind erste Schritte zur Erklärung des recht unterschiedlichen Schweregrades der mentalen Retardierung bei heterozygoten Frauen gemacht.

2.2.7. Klinisches Bild im Kindesalter

Zusammenfassung:

Die Merkmale des Phänotyps sind weniger deutlicher ausgeprägt; die längliche Form des Gesichts wird erst im Lauf der Jahre auffällig, während die Ohren sehr früh typisch sein können. Bei einem Teil der Kinder ist der Makroorchismus schon vor der Pubertät zu finden. Die Sprachentwicklung ist deutlich verzögert. Hyperkinetische Verhaltensweisen und autistischer Rückzug scheinen die wertvollsten diagnostischen Merkmale zur Erkennung des Syndroms zu sein.

Eine genaue Kenntnis des klinischen Bildes bei Kindern ist ein wichtiges Ziel von Untersuchungen größerer Behindertenkollektive. Nicht alle Kinder mit Entwicklungsstörungen können einer zytogenetischen Untersuchung zugeführt werden, daher muß die phänotypische Abgrenzung so verbessert werden, daß die Möglichkeit zur Früherkennung und damit zur Frühförderung gegeben ist.

Schwangerschaft und Geburt verlaufen überwiegend normal (Gustavson et al. 1981, Proops et al. 1983). Einzelne Autoren ermittelten ein erhöhtes Geburtsgewicht, das über der 70er Perzentile liegt (Turner et al. 1980).

Einige phänotypische Besonderheiten fallen schon beim Kleinkind auf: Der Kopfumfang liegt meist an der Obergrenze

der Norm (Froster-Iskenius et al. 1983), die Kopfgröße kann so auffällig sein, daß sie zu Untersuchungen veranlaßt. Auch die Körpermaße liegen im oberen Bereich der Norm und reichen bis an die 97er Perzentile des jeweiligen Lebensjahres (Fryns 1984).

Charakteristische Befunde bei Kleinkindern sind vor allem die großen, abstehenden Ohren (Schinzel und Largo 1984) und das vorspringende Kinn (Froster-Iskenius et al. 1984), während das längliche Gesicht erst in späteren Lebensjahren auffällig wird. Der häufig offene Mund kann seine Ursache in einer Hypotonie der Mundmuskulatur haben.

Als deutlicher Hinweis kann sich auch schon beim Kind eine Vergrößerung der Hoden finden. Fryns (1984) konnte aber nur bei zwei von 44 Probanden einen Makroorchismus feststellen; dagegen wurde bei Untersuchungen von Schinzel und Largo (1984) bei 80 Prozent der Fälle ein Makroorchismus auffällig. In einer neueren Untersuchung (Rudelli et al. 1983) konnte sogar bei zwei Feten eine Hodenvergrößerung beobachtet werden, deren Ursache eine testikuläre Lymphangiectasie ist.

Neurologische Symptomatik (Spastik, Epilepsie) wurde bei den von Fryns (1984) untersuchten Jugendlichen besonders häufig beobachtet. Unter den Sinnen der obligaten Überträgerinnen ist eine hohe Mortalität auffällig; ein epileptischer Status als mögliche Todesursache wird in Erwägung gezogen. Das Vorhandensein von neurologischer Symptomatik bei Kindern spricht demnach nicht gegen das Martin-Bell-Syndrom.

Klinische Merkmale führen in etwa zwei Drittel der Männer zur Diagnose, dagegen halten Fryns et al. (1985) die phänotypischen Merkmale bei Kindern für so wenig charakteristisch, daß aufgrund dieser Merkmale allein die Auswahl der Patienten zum zytogenetischen Screening oft nicht getroffen werden kann.

Oft ist es erst der Rückstand der Sprachentwicklung bei den drei- bis sechsjährigen Kindern, der den Eltern auffällt. Meist wird nur ein geringer Wortschatz erlernt;

die Fähigkeit zur Bildung ganzer Sätze fehlt meist völlig. Es zeichnet sich schon in der Kindheit dieselbe motorische Entwicklungsstörung der Sprache ab wie sie für den Erwachsenen typisch ist (Froster-Iskenius et al. 1984)

Auffällig gleich sind die Verhaltensmerkmale. Sie können eine wertvolle Hilfe zur Erkennung der Marker-X-Patienten sein (Fryns et al. 1984, Schinzel und Largo 1985). Häufig ist ein hyperkinetisches Syndrom zu finden, dessen Ausprägungsgrad in keiner Beziehung zum IQ-Grad steht. Verbale und andere soziale Kontakte sind gering; des öfteren zeigen die Kinder autistische Rückzugstendenzen (Fryns et al. 1984). Mit der Pubertät nimmt der Ausprägungsgrad dieser Verhaltensweisen ab.

2.2.8. Therapieversuche

Zusammenfassung:

Eine ursächliche Therapie des Martin-Bell-Syndroms ist bislang nicht möglich, aber es können Symptome abgemildert werden, damit die soziale Integration erleichtert wird. Versucht wird eine Behandlung mit Folsäure, Bewegungstherapie und Logopädie.

Bis jetzt gelang es nicht - wie bei einigen der vererbten Stoffwechselstörungen (zum Beispiel Phenylketonurie, Niemann-Pick-Krankheit, Galaktosämie) - die genauen Ursachen, die zu der Form der geistigen Behinderung führt aufzuklären. Damit ist eine kausale Behandlung des Martin-Bell-Syndroms mit den heutigen Mitteln nicht möglich.

Da es sich bei diesem Syndrom doch wahrscheinlich um keine Störung im Stoffwechsel (fehlende Progredienz im Krankheitsbild), sondern eher um eine organisch bedingte Entwicklungsstörung handelt, wird auch in absehbarer Zeit keine Therapie möglich sein.

Ein Therapieversuch kann daher nur die Symptomatik lindern und damit die Eingliederung des behinderten Patienten erleichtern. Die Therapie greift im wesentlichen an drei verschiedenen Punkten an: 1) an der Sprachbehinderung, 2) an der motorischen Störung und 3) am Folsäurestoffwechsel.

zu 1: Logopädie

Die Fähigkeit zum verbalen Ausdruck entspricht meist bei weitem nicht dem Intelligenzniveau der Patienten. Neben der Störung des Rhythmus und der Betonung, ist die Sprache meist agrammatisch. Bei intensiver Förderung über Jahre kann der Rückstand abgebaut werden. Meist bleibt ein Rest von sprachlichem Unvermögen zurück; eine vollständige Ausschöpfung der geistigen Möglichkeiten scheint aber möglich zu werden (McLaughlin et al. 1980).

zu 2: Bewegungstherapie

Speziell im Kindesalter verhindert die Hyperaktivität die soziale Integration und behindert mit der Konzentrationsstörung die Lernfähigkeit. Gezielte Frühförderung in speziellen Zentren kann hier einer negativen Entwicklung entgegenreten (Froster-Iskenius et al. 1984).

zu 3: Folsäuretherapie

Die verbesserte Darstellung der fragilen Stellen unter folsäurearmen Kulturbedingungen legt den Schluß nahe, eine Behandlung von Marker-X-Patienten mit Folsäure zu versuchen. Beobachtungen von Lejeune et al. (1982) weisen in dieselbe Richtung: bei der Behandlung von Marker-X-Patienten mit Trimethoprim, einem Folsäureantagonisten, wurde eine auffallende Verschlechterung der klinischen Symptomatik beobachtet.*

Bei der Behandlung zweier fra-X-positiver Brüder mit Folsäure wurde neben einer Abnahme der nachweisbaren Frequenz des Marker X eine deutliche Besserung im Verhalten registriert: Abnahme der Hyperaktivität, Konzentrationszunahme und Besserung im verbalen Ausdruck (Brown et al. 1984). Ganz ähnlich verliefen die Therapieversuche von Froster-Iskenius et al. (1984) bei zwei Kleinkindern. Dagegen ist

* Von der Verwendung dieses Antibiotikums bei Marker-X-Patienten sollte daher nach Möglichkeit abgesehen werden!

in einer Blindstudie bei einem Zwillingspaar über den Behandlungszeitraum keine Besserung der getesteten Funktionen bei dem mit Folsäure behandelten Jungen im Vergleich zu dem mit Placebo behandelten Bruder zu beobachten (Rosenblatt et al. 1985).

Bis jetzt liegen nur Berichte über einzelne Behandlungsfälle mit Folsäure vor. Eine gültige Aussage über ihre Wirkung kann noch nicht gemacht werden. Auch wird untersucht werden müssen, ob das Alter des Patienten bei Beginn der Therapie eine Rolle spielt.

3. Zielsetzung der Arbeit

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, unter Anwendung der in den verschiedenen Studien gefundenen klinisch-diagnostischen Kriterien des Martin-Bell-Syndroms in einem Behindertenzentrum jene Patienten herauszusuchen, die für das Syndrom in Frage kommen.

Es soll untersucht werden, ob dieses Syndrom sich in seiner Symptomatik von anderen Behinderungszuständen differenzieren läßt.

Die Patienten werden klinisch und zytogenetisch untersucht, in ihrem Erscheinungsbild beschrieben und die Ergebnisse werden denen aus der Literatur gegenübergestellt.

Schließlich wird in einer nach bestimmten Kriterien ausgewählten Gruppe von Behinderten die Häufigkeit des Syndroms ermittelt. So soll die Bedeutung des Syndroms unter allen Schwachsinnformen abgeschätzt werden.

4. Material und Methoden

4.1. Ursberg

Ursberg, im Landkreis Günzburg, ist ein Zentrum "integraler Betreuung" von etwa 1400 Behinderten; die Patienten sind Gehörlose, Blinde, Körperbehinderte, geistig Behinderte und Mehrfachbehinderte.

Der Anteil der geistig Behinderten beträgt 54 Prozent; davon sind 55,2 Prozent männlichen und 44,8 Prozent weiblichen Geschlechts. Wie in der Fachliteratur zeigt sich auch in diesem Heim, daß die männlichen Patienten überwiegen.

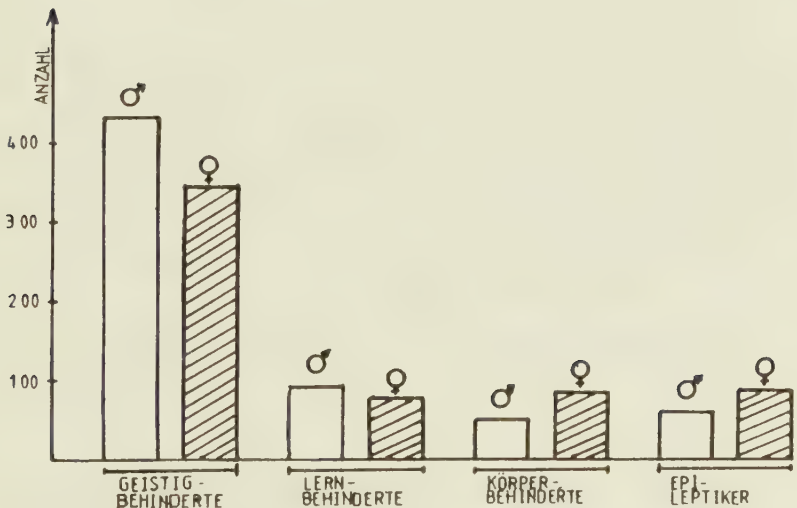


Abbildung 1:
Behinderte der Einrichtung Ursberg. Bei geistig Behinderten, aber auch bei Lernbehinderten überwiegen eindeutig männliche Patienten. Diese Geschlechtsverteilung findet sich bei den anderen Formen der Behinderung nicht.

4.2. Auswahl der Patienten

Die Studie beschränkt sich auf die männlichen Behinderten, die älter als 16 Jahre sind, da sich die typischen Merkmale oft erst nach der Pubertät manifestieren (zum Beispiel der Makroorchismus). Unter Stationen mit männlichen Behinderten wurden jene ausgesucht, die den geringsten Anteil an mehrfach Behinderten aufwiesen (im Ganzen 14 Stationen mit insgesamt 173 Behinderten).

Die einzelnen Probanden wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

1. Ausschluß von körperlichen Behinderungen oder gröberen neurologischen Störungen
2. akromegaler Phänotyp und/oder
3. typische, in der Literatur bereits beschriebene Sprache und/oder
4. Familienanamnese mit geistiger Behinderung

Beim Besuch der Stationen, beim Gespräch mit den Patienten und beim Studium der Akten fanden sich 26 Patienten (ca. 15 Prozent), die eines oder mehrere der genannten Kriterien aufweisen.

Von diesen Patienten wurde Blut abgenommen und zur Untersuchung in das Chromosomenlabor nach München gebracht.

Die Patienten wurden anhand eines Befund-Protokolls untersucht, das Fragen enthielt zu -

1. Neurologie (Hirnnerven, Motorik, Koordination)
2. Verhalten
3. Sprache
4. Phänotyp

Ein Exemplar des Befund-Protokolls wurde im Anhang beigelegt.

4.3. Klinische Untersuchung

4.3.1. Allgemeines

Zur Beschreibung des Phänotyps wurden die Methode der Deskription und die Anthropometrie verwendet. Es wurden folgende Körpermaße bestimmt: Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang, Ohrlänge, Armlänge, Handlänge, Hodengröße und Penislänge.

Die angegebenen Normmaße beziehen sich auf die männliche Bevölkerung in Deutschland zur jetzigen Zeit.

4.3.2. Körpergröße

Die Körpergröße ist die Entfernung zwischen Scheitel und Sohle. Das Durchschnittsmaß wird mit 178 cm angegeben. Die Grenzen der Normosomie liegen bei 191 cm und 165 cm.

4.3.3. Armlänge

Die Gesamtlänge des Arms setzt sich aus der Summe von Oberarm-, Unterarm- und Handlänge zusammen. Sie wird bei hängender Armhaltung von der Schulter (Akromium) bis zur Fingerspitze des Mittelfingers gemessen. Die Armlänge als Prozentanteil der Körpergröße gibt den Armlängenindex an:

$$\text{Index} = \frac{\text{Armlänge} \times 100}{\text{Körpergröße}}$$

Nach Iwanowski entspricht ein Index zwischen 43 und 45 einer mittleren Armlänge.

4.3.4. Handlänge

Die Handlänge ist die Entfernung vom Stylon der Ulna zur Spitze des Mittelfingers. Das Normmaß beträgt elf Prozent der Körpergröße.

4.3.5. Kopfumfang

Zum Messen des Kopfumfanges wird das Maßband um die Stirnregion gelegt, so daß vorn die Glabella (Stirn-Nasen-Wulst) und am Hinterkopf das Opisthistokranium berührt werden. Der durchschnittliche Kopfumfang beträgt 55 cm mit einer Variationsbreite von plus/minus zwei Zentimetern.

4.3.6. Ohrlänge

Die Ohrlänge wird in der größten Ausdehnung des Ohrs gemessen. Die Meßpunkte sind: oberer Helixrand und Spitze des Ohrläppchens. Die mittlere Ohrlänge des jungen Erwachsenen beträgt sechs Zentimeter. Die Länge kann aber im Lauf des Lebens - besonders nach dem 50. Lebensjahr - bis um einen Zentimeter zunehmen, was bei der Bewertung der Meßergebnisse zu berücksichtigen ist.

4.3.7. Genitale

In der Literatur wird neben der akromegalieartigen Auffälligkeit bei Martin-Bell-Patienten besonders über Veränderungen am Genitale berichtet. In dieser Studie wurden die Länge des Penis und die Hodengröße gemessen und die Abweichung von der Norm bestimmt. Die Angaben in der Literatur über Normalwerte differieren - wohl mitbedingt durch die Anwendung verschiedener Meßtechniken - erheblich. In einer Studie von Prader (1974) wird die durchschnittliche Penislänge beim Erwachsenen mit 10 bis 17 cm angegeben.

Die Hodengröße wurde durch vergleichendes Palpieren unter Anwendung des Orchidometers abgeschätzt. Das Orchidometer besteht aus "Modelle von bekanntem Volumen zur Bestimmung der Hodengröße" (Pschyrembel); die Modelle reichen von 0,8 bis 28 ml. Zachmann (1974) fand in seinen Studien ein mittleres Hodenvolumen beim gesunden Erwachsenen von 19 ml. Ein Volumen von 23 ml lag bei der 90er Perzentile. Im Allgemeinen wird der Wert von 25 ml als oberste Grenze des normalen Hodenvolumens angenommen.

4.3.8. Intelligenztest

Die Testung der Probanden übernahm eine Psychologin. Angewendet wurde der Stanford-Binet-Test.

Die auf die beiden Psychologen A. Binet und T. Simon zurückgehenden und in verschiedener Überarbeitung erschienenen Intelligenztests werden derzeit im deutschen Sprachraum immer noch häufig angewendet. Binet und Simon entwickelten 1905 - im Auftrag der französischen Regierung - zur Früherkennung minderbegabter Kinder eine Testreihe zur Bestimmung der Intelligenz. Jeder Altersstufe der Kinder wurden typische Aufgaben zugeordnet. Aus der Anzahl der Aufgaben, die in den verschiedenen altersspezifischen Testreihen gelöst werden können, wird das Intelligenzalter (IA) ermittelt. So sehr der Begriff des Intelligenzalters kritisiert wird (die Weiterentwicklung des Kindes läßt sich nur schwer verfolgen), hat er sich doch in der Praxis bewährt. Der Intelligenzquotient (IQ) ergibt sich aus dem ermittelten Intelligenzalter (IA) und dem Lebensalter (LA):

$$IQ = \frac{IA}{LA} \times 100$$

Der Stanford-Binet-Intelligenztest (in der Überarbeitung von L.M.Terman und M.A.Merrile (1937)) findet vor allem für die Altersstufen von drei bis vierzehn Verwendung. Dieser Test enthält nicht nur sprachliche, sondern - was insbesondere bei den Patienten mit dem Marker-X-Syndrom von Bedeutung ist - nonverbale Aufgaben. Bei späteren Revisionen wurde vor allem der Veränderung des Wortschatzes Rechnung getragen. Der Test ist relativ zeit- und kostenintensiv, liefert aber viele valide Einzel-IQ's.

4.4. Zytogenetische Untersuchung

Beim Martin-Bell-Syndrom findet sich ein chromosomaler Strukturdefekt im deutlichen Unterschied zu allen anderen monogenen Erblichen (Punktmutationen, mikroskopisch nicht sichtbar). Dieser Defekt wird als "brüchige Stelle" am

langen Arm des X-Chromosoms im Bereich von p27 (Turner 1978) oder p28 (Turl 1979) beschrieben.

Die Darstellung der Chromosomen erfolgt aus Leukozytenpräparaten (Methode nach Arakaki und Sparkes 1963).

Die brüchige Stelle am X-Chromosom läßt sich - im Gegensatz zu den anderen bisher bekannten Chromosomenaberrationen - nur unter speziellen Kulturbedingungen deutlich darstellen. Durch Veränderung in der Zusammensetzung des Mediums ließ sich im Lauf der letzten Jahre die Darstellung zunehmend verbessern.

Der wichtigste dieser Züchtungsparameter ist eine folsäurefreie oder zumindest extrem folsäurearme Kultur. Der Folsäuremangel hemmt die Bildung von Thymidin, welches ein Baustein bei der DNS-Synthese ist. Letztlich scheint diese Inhibierung der DNS-Synthese die Expression des fragilen X zu begünstigen. Die Reduktion des Folsäuregehaltes einer Kultur läßt sich prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erreichen:

1. durch Anzüchtung in einem folsäurefreien Medium (zum Beispiel Medium TC 199) oder
2. durch Zugabe eines Folsäureantagonisten wie Methotrexat (MTX) oder 5-Fluorodeoxyuridine (FUDR).

Zum Anlegen der Leukozytenkultur werden etwa 5 ml Blut venös in heparinisierte Spritzen entnommen. Die Proben werden kühl gelagert und sollen möglichst schnell verarbeitet werden; ein längeres Zeitintervall scheint die Frequenz des fragilen X zu senken (Mattei et al. 1981).

Zu 10 ml eines Chromosomenmediums werden 0,3 ml des Venenbluts zugegeben und bei 37 °C für 72 Stunden inkubiert. Der pH-Wert des Mediums liegt bei etwa 7,2. Dieser gegenüber anderen Leukozytenkulturen angehobene pH-Wert und eine auf 96 Stunden verlängerte Kulturzeit (Howard-Peebles 1981), die aber nur für die Konduktorinnen-Diagnostik eine Rolle spielt, scheinen sich günstig auf die Darstellung der brüchigen Stelle auszuwirken. Nach 48 Stunden wird 0,1 ml Methotrexat in der Konzentration von 0,025 mg/ml der Kultur steril zugefügt und weiter inkubiert.

Zwei Stunden vor Aufarbeitung werden 0,2 ml des Mitoseblockers Colcemid zugegeben. Nach der 72-stündigen Kulturdauer wird die Zellsuspension für 10 Minuten bei 1000 U/min zentrifugiert und der Überstand bis auf einen Rest von etwa 0,5 ml abpipettiert. Zu dem Zellsediment werden 5 ml einer hypotonen Lösung (0,075 mol/l KCl) gegeben und bei 37 °C erneut für 10 Minuten inkubiert. Nach dem Zentrifugieren (10 Minuten bei 600 U/min) wird die Flüssigkeit über dem Zellsediment abpipettiert. Jetzt erfolgt die Zugabe des frisch bereiteten Fixativs aus Äthanol/Eisessig (3:1). Wieder wird bei 1000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Erneutes Zufügen des Fixativs und Zentrifugieren. Der Vorgang wird solange wiederholt, bis der Überstand klar ist. Schließlich bleibt in dem Zentrifugen-Röhrchen ein kleiner Rest des Fixativs mit dem weißlichen Sediment. Nach Resuspension werden die Zellen aus etwa 15 cm Höhe auf den entfetteten, eisgekühlten Objektträger aufgetropft. Die Präparate werden luftgetrocknet. Die Färbung erfolgt mit einer Leishman-Lösung (Methode nach Walther et al. 1974). Die fertigen Präparate werden unter dem Mikroskop (1000-fache Vergrößerung) betrachtet und 100 Zellen ausgewertet. Von den einzelnen Mitosen können Photographien angefertigt werden (siehe Abbildung 2).

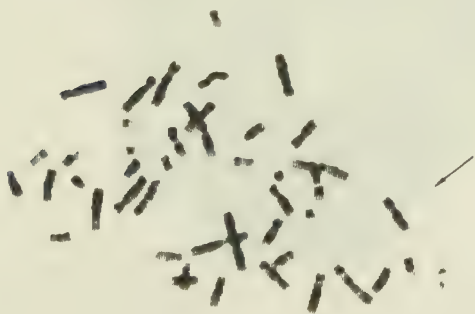


Abbildung 2:
Ausschnitt aus einer
Metaphasenplatte mit
einer brüchigen Stelle
am X-Chromosom.
Pfeil markiert fra(X)(q).

5. Ergebnisse

In dieser Studie wurden aus 173 Patienten 26 zur zytogenetischen Untersuchung ausgewählt, auf die die bereits genannten Kriterien zutrafen. Bei der zytogenetischen Untersuchung fanden sich für das fragile X 16 positive Fälle. Nur bei sechs Probanden traten in der Familiengeschichte weitere Fälle geistiger Behinderung auf. Bei den übrigen fand sich kein Hinweis auf ein weiteres Vorkommen im Familienstammbaum.

Es werden insgesamt 13 Fälle mit Martin-Bell-Syndrom beschrieben, die keine verwandtschaftlichen Beziehungen zueinander aufweisen.

5.1. Patientenbeschreibung

5.1.1. Familie 1



Abbildung 3:
Familie 1

In dem ausgewählten Kollektiv sind drei Angehörige derselben Familie: zwei Brüder und der Sohn deren Schwester. Bis auf eine Ausnahme sind alle anderen Mitglieder der Familie durchschnittlich oder überdurchschnittlich intelligent.

Außer den drei männlichen Behinderten finden sich aber eine Reihe anderer Auffälligkeiten im Stammbaum der Familie. Bei der 25 Jahre alten Schwester (III₄) wurde eine Schizophrenie diagnostiziert. Die 33-jährige, geistig leicht retardierte Schwester (III₁), die zytogenetisch untersucht wurde und Konduktorin des fragilen X ist, leidet an Multiple Sklerose. Fragliche Multiple Sklerose bestand auch bei der Großmutter (I₁) mütterlicherseits. Die jüngste Schwester (normal intelligent) hat in ein Prozent der untersuchten Zellen das Marker-X-Chromosom und ist damit fraglich positiv.

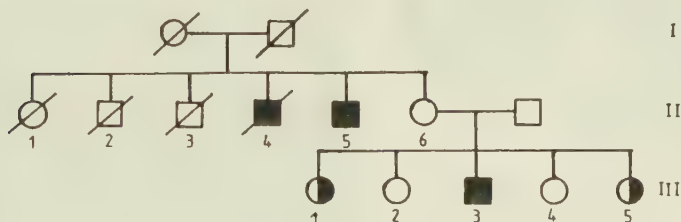


Abbildung 4:
Stammbaum der Familie 1

Zeichenerklärung:

-  männlicher Patient, mental retardiert, mit Marker-X-Chr.
-  männlicher Patient, mental retardiert
-  verstorben
-  Frau mit Marker-X-Chr. in heterozygotem Zustand
-  Frau mental retardiert

5.1.1.1. Patient 1



Abbildung 5:
Patient 1 (II₄)

Der 64-jährige, inzwischen verstorbene, mittelgradig geistig behinderte Proband war der Sohn von Kaufleuten. Er selbst besuchte die Hilfsschule, ohne jedoch das Lernziel der ersten Klasse zu erreichen. Eine IQ-Testung konnte bei ihm nicht mehr durchgeführt werden. In den meisten lebenspraktischen Bereichen (Körperpflege, Nahrungsaufnahme etc.) war er selbstständig. Sein Verhalten war meist freundlich und zugewandt; er war kontaktfreudig, neigte aber zu zeitweiligen Erregungszuständen. Wie in der Motorik war er auch sprachlich ständig aktiv.

Der Wortschatz war - im Vergleich zu dem der Mitpatienten - größer; er bildete zwei- bis drei-Wort-Sätze. Häufig traten salvenartige Wiederholungen von Sätzen und Satzteilen auf. Er sprach sehr schnell, einzelne Wörter und Silben wurden hingegen auffällig gedehnt. Neben dem veränderten Sprachrhythmus war auch die modulationsarme Sprachmelodie erwähnenswert.

Die grob orientierende neurologische Untersuchung ergab - bis auf eine nur mäßig ausgebildete Fein- und Grobmotorik - keine Auffälligkeiten.

(Forts. Patient 1)

Die Gesichtsform war rund, bis auf die abstehenden Ohren weniger typisch und entsprach - nach Aussagen von Bekannten - mehr der des Vaters. Der Gaumen war schmal und hoch gewölbt. Der Hoden konnte nicht getastet werden; es lag ein Malescensus testis vor.

5.1.1.2. Patient 2



Abbildung 6:
Patient 2 (II₅)

Der 58 Jahre alte Bruder des oben geschilderten Probanden ist deutlich stärker geistig behindert. Die IQ-Testung nach Standard Binet ergab einen Intelligenzquotienten von < 14 . Der Patient besuchte die Hilfsschule, wurde aber für bildungsunfähig erklärt. In den meisten lebenspraktischen Bereichen benötigt er Hilfe.

Während der Untersuchung zeigte er sich wenig kooperativ, war unkonzentriert und meist abgewandt. Zu den Mitgliedern seiner Gruppe hat er wenig Beziehung.

Seine Sprache ist kaum verständlich; er spricht nur einzelne Worte, sehr leise und unartikulierte. Das Sprachverständnis ist etwas besser.

Grob- und Feinmotorik sind mäßig ausgebildet. Die Koordination ist mangelhaft; beim Romberg-Versuch zeigte er Unsicherheiten. Der Gang ist unbeholfen. Die übrige neurologische Prüfung war unauffällig.

Typisch ist der akromegale Phänotyp: längliches schmales Gesicht, große lange Nase, breites Kinn und große, etwas abstehende Ohren. Der Gaumen ist gotisch geformt. Er hat breite kräftige Hände. Der rechte Hoden ist leicht, der linke grenzwertig vergrößert.

5.1.1.3. Patient 3

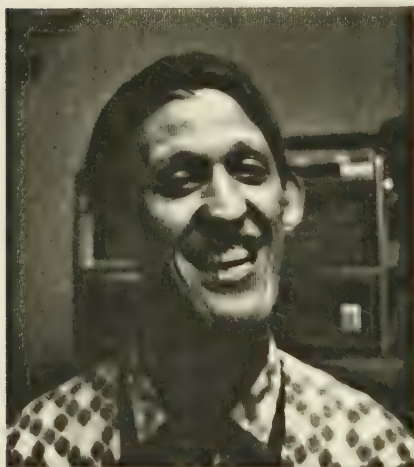


Abbildung 7:
Patient 3 (III₃)

Der 27-jährige Neffe der beiden Brüder ist ebenfalls stark behindert. Die IQ-Testung ergab einen Intelligenzquotienten von 26. Während die körperliche Entwicklung in der Kindheit unauffällig verlief, lernte er verspätet Laufen und war erst mit sechs Jahren sauber. Auch jetzt ist er nicht in allen lebenspraktischen Bereichen selbständig.

Sein Verhalten ist freundlich und zugewandt; während der Untersuchung ist er aber konzentrationsschwach und äußerst unruhig. Er spricht viel, wiederholt und fragt aber immer

dasselbe. Deutlich ist die oft salvenartige Wiederholung von Silben und Wörtern. Der Sprachrhythmus erscheint verändert, manche Silben werden auffällig gedehnt ausgesprochen.

Die motorische Koordination ist deutlich unsicher. Ansonsten ist auch bei ihm der neurologische Befund unauffällig.

Die Gesichtsform ist länglich; er hat ein breites, vorspringendes Kinn, eine hohe Stirn und eine lange, breite Nase. Die Ohren sind groß, abstehend und einfach geformt. Der Gaumen ist schmal und hoch gewölbt. Zu seinem akromegalen Phänotyp passen die breiten kräftigen Hände. Auffällig am Bewegungsapparat ist eine erhebliche Skoliose. Der linke Hoden ist eindeutig, der rechte nur grenzwertig vergrößert.

5.1.2. Familie 2

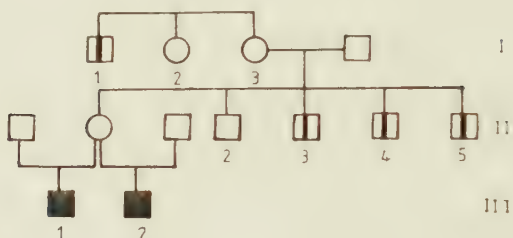


Abbildung 8:
Familie 2

Die zwei Probanden sind schwerst geistig behinderte Halbbrüder mit derselben Mutter. Drei Onkel und ein Großonkel mütterlicherseits sind ähnlich behindert und in einem anderen Zentrum untergebracht.

Abbildung 9:

Stammbaum der Familie 2



5.1.2.1. Patient 4



Abbildung 10:

Patient 4 (III₁)

Der 27-jährige Proband ist in höherem Grad geistig retardiert. Der Intelligenztest ergab einen IQ von < 14 . In allen Lebensbereichen benötigt er Hilfe. Als Kind soll er körperlich sehr schwächlich gewesen sein. Bis zum vierten Lebensjahr mußte er gefüttert werden. Bis heute ist er inkontinent.

Es wurde eine operative Korrektur seiner Gaumenspalte vorgenommen, später auch eine Herniotomie.

Die Untersuchung war recht schwierig. Es konnte kaum Blickkontakt zu ihm hergestellt werden. Der Patient zeigt aggressives Verhalten, auch gegenüber sich selbst. Er ist motorisch sehr unruhig und wird medikamentös sediert.

Der Patient spricht nicht; nur selten äußert er einige unverständliche Laute. Das Sprachverständnis scheint etwas besser zu sein.

Die neurologische Untersuchung ist wegen mangelnder Kooperation kaum durchführbar. Der Gang ist breitbeinig und steif. Der Muskeltonus ist fraglich erhöht.

Bei der Untersuchung fallen die längliche Gesichtsform, die breite Nase, das lange breite Kinn und die einfach geformten, abstehenden Ohren auf. Die Mundhöhle konnte nicht eingesehen werden. Die Hände sind kräftig und breit. Die Wirbelsäule ist skoliotisch verkrümmt. Beide Hoden sind unauffällig.

5.1.2.2. Patient 5



Abbildung 11:
Patient 5 (III₂)

Der 26-jährige Proband ist zierlicher als sein Bruder und in höherem Grad geistig behindert. Der Intelligenztest ergab bei ihm einen IQ von < 14 . Schulische Einrichtungen hat er niemals besucht, doch kann er halbtags in einer Werk-

stätte beschäftigt werden und benötigt nicht in allen lebenspraktischen Bereichen Hilfe.

Die beiden Brüder sind sich sowohl in ihrem Verhalten als auch in ihrem Phänotyp sehr ähnlich. Patient 5 ist während der Untersuchung in sich zurückgezogen, ständig unruhig und fällt durch sein autoaggressives Verhalten auf. Er äußert sich nicht verbal, sondern nur in Lauten.

Fein- und Grobmotorik sind nur gering entwickelt. Das Gangbild ist breitbeinig und steif. Eine neurologische Untersuchung konnte nicht durchgeführt werden. Der Muskeltonus erscheint jedoch - soweit dies überhaupt beurteilt werden kann - erhöht.

Das Aussehen des Patienten zeigt die typischen Merkmale. Nur der linke Hoden ist grenzwertig vergrößert.

5.1.3. Patient 6

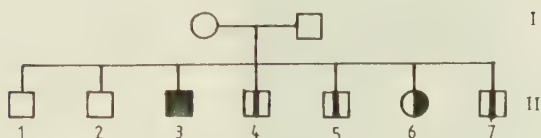


Abbildung 12:
Patient 6 (II₃)

Neben dem Probanden aus der untersuchten Gruppe sind noch drei Brüder mit demselben klinischen Bild in Ursberg untergebracht. Die Mutter und die Schwester, bei der das fragile X nachgewiesen wurde, sind in ihrem Erscheinungsbild unauffällig.

Abbildung 13:

Stammbaum der Familie des Patienten 6



Der 23 Jahre alte Patient ist mittelgradig behindert. Der IQ nach dem Stanford-Binet ist 25. In den lebenspraktischen Bereichen benötigt er kaum Hilfe. Nach einem Jahr Volksschule besuchte er für acht Jahre die Sonderschule für geistig Behinderte. Er kann einige Worte schreiben und bis fünf zählen. In der Werkstatt ist er mit Webarbeiten beschäftigt.

Während der Untersuchung ist der Patient kooperativ und freundlich, aber deutlich psychomotorisch gehemmt. Er neigt zu ständiger Nervosität.

Er bildet fast nur Ein-Wort-Sätze und spricht stammelnd. Bei diesem Patienten können die prägnanten Wiederholungen von Silben und Worten nicht festgestellt werden. Während die Sprachbildung schlecht ausgeprägt ist, scheint das Sprachverständnis wesentlich besser zu sein.

Bei der neurologischen Prüfung sind Schwierigkeiten bei der Koordination festzustellen (Unsicherheit beim Blindgang und Fallneigung beim Einbeinstand). Beim Gehen ist der Patient nach vorn geneigt; das Gangbild ist auffällig steif. Die Muskulatur - soweit sie hier beurteilt werden kann - erscheint hyperten.

Das Erscheinungsbild des Patienten ist akromegal mit breiten, kräftigen Händen. Die Gesichtsform ist weniger markant als bei den oben geschilderten Patienten. Die Ohren sind normal groß, aber abstehend. Auffällig sind die breite Nase und das vorspringende Kinn. Der Gaumen ist gotisch reformt. Ferner besteht eine Kyphoskoliose der Wirbelsäule.

5.1.4. Patient 7



Abbildung 14:
Patient 7 (II₂)

Die Zwillingschwester (II₂) des Probanden (II₁) ist schwach begabt, aber weitaus weniger geistig behindert als der Patient. Sie besuchte die Sonderschule. Ihr Phänotyp (nach Beschreibung) könnte zum Bild einer Konduktorin des fragilen X passen. Über weitere Verwandte des Patienten ist nichts bekannt.

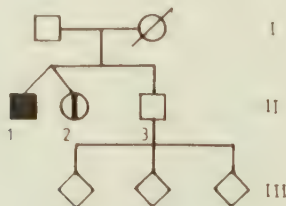


Abbildung 15:
Stammbaum der Familie des Patienten 7

Der hochgradig behinderte Proband ist 59 Jahre alt. Die Intelligenztestung ergab bei ihm einen IQ < 14 . In den meisten lebenspraktischen Bereichen ist er selbständig. Während der Untersuchung zeigt er wenig Kooperation, gibt kaum fragenbezogene Antworten und führt Selbstgespräche. Seine motorische Unruhe ist auffallend. Er neigt zu Aggressivität und muß zeitweise sediert werden.

Die Sprache ist undeutlich und schnell; er wiederholt Wörter und Satzteile. Insgesamt wirkt die Sprachmelodie monoton. Der Satzbau ist agrammatisch. Der aktive Wortschatz ist deutlich geringer als der passive.

Die neurologische Untersuchung ist wegen mangelnder Mitarbeit nur schwer durchführbar, eine Erhöhung des Muskeltonus muß daher in Frage gestellt werden. Der Gang ist breitbeinig und etwas unsicher.

Das Gesicht des Patienten ist länglich mit hoher Stirn, breitem, eckigem Kinn und großen, etwas abstehenden Ohren. Er hat einen flachen Hinterkopf. Neben dem gotischen Gaumen sind die weiten Interdentalräume bemerkenswert. Die Hände sind vergleichsweise schmal. Auffällig ist dagegen das auf nahezu das Doppelte der Norm vergrößerte Hodenvolumen rechts; der linke Hoden ist grenzwertig.

5.1.5. Patient 8

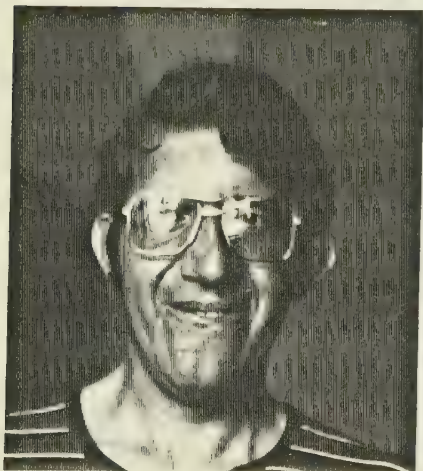


Abbildung 16:
Patient 8 (II₁)

Der leichtgradig behinderte Proband ist 33 Jahre alt. Er hat zwei gesunde Brüder. Über weitere Behinderungen in der Familie ist nichts bekannt.

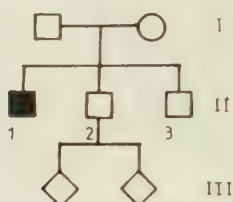


Abbildung 17:

Stammbaum der Familie des Patienten 8

Der IQ, getestet nach Benton, lag etwas unter 70. In allen lebenspraktischen Bereichen ist der Patient selbständig. Als Kind erweckte er den Eindruck, als sei er hochgradig schwerhörig. Er besuchte deshalb zunächst eine Taubstummenschule, bis bei ihm schließlich eine praktisch normale Hörfähigkeit festgestellt wurde. Nach absolvierter dreijähriger Berufssonderschule für Gärtner und Korbflechter arbeitet er jetzt ganztägig in der Korbflechtereier. Der Patient kann etwas schreiben und lesen.

Der Proband ist bei der Untersuchung kooperativ und aufgeschlossen. In seiner Persönlichkeit ist er eher ruhig und zurückhaltend. Wortschatz und Sprachverständnis sind im Vergleich zu seinen Mitpatienten wesentlich besser. Auffällig sind Wiederholungen von Sätzen und Satzteilen und das Betonungsmuster.

Fein- und Grobmotorik sind unbeholfen. Der Patient geht in der Hüfte gebeugt; es liegt aber keine Kontraktur vor. Neben einem allenfalls leicht erhöhten Muskeltonus fällt ein Strabismus divergens bei der Untersuchung auf.

Bei dem Patienten ist seit 1961 eine Epilepsie bekannt, die medikamentös eingestellt ist. Der übrige neurologische Befund ist unauffällig.

Die längliche Gesichtsform mit der großen Nase, dem breiten, langen Kinn und den abstehenden Ohren prägen das akromegale Erscheinungsbild. Der Gaumen ist schmal und hochgewölbt. Die Größe beider Hoden liegt im Normbereich.

5.1.6. Patient 9



Abbildung 18:
Patient 9 (II₁)

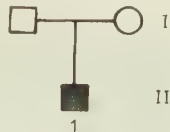


Abbildung 19:
Stammbaum der Familie

Der 34-jährige Patient ist das einzige Kind seiner Eltern. In der Familiengeschichte lassen sich keine weiteren geistig Behinderten ermitteln. Der Patient ist mittelgradig behindert. Beim Intelligenztest wurde ein IQ von 32 erreicht. Nach einem Versuch in der Volksschule besuchte er für fünf Jahre die Hilfsschule und für ein weiteres Jahr eine Sonderberufsschule. Die Lese- und Schreibfähigkeiten sind aber eher als gering einzustufen. In den Bereichen der Selbstversorgung benötigt er manchmal Hilfe und Anleitung.

Der Proband ist während der Untersuchung unkonzentriert und nervös, ansonsten aber recht kooperativ und aufgeschlossen.

Sein Sprachverständnis ist vergleichsweise gut. Er kann drei-Wort-Sätze bilden. Es fällt auf, daß er fast ständig Sätze oder Satzteile wiederholt.

Seine Grob- und Feinmotorik sind mäßig koordiniert; der Gang ist breitbeinig und in der Hüfte gebeugt. Ansonsten ist der Patient neurologisch unauffällig.

Das prominente Kinn, die hohe Stirn, die großen und auffällig geformten Ohren und die kräftigen Hände unterstreichen das akromegale Erscheinungsbild des Probanden. Der Gaumen ist gotisch geformt. Erwähnenswert ist auch eine deutliche Skoliose der Wirbelsäule. Während der linke Hoden nicht tastbar ist, ist der rechte auf etwa das Doppelte der Norm vergrößert.

5.1.7. Patient 10

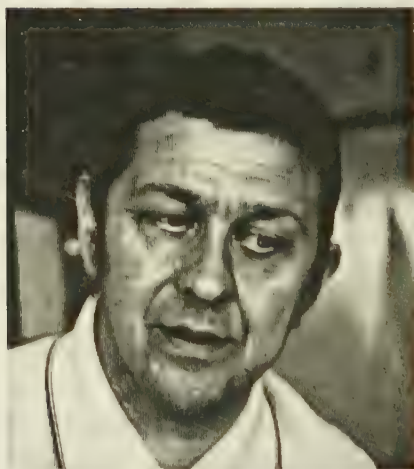


Abbildung 19:
Patient 10 (II₁)

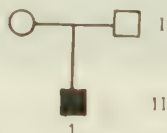


Abbildung 20:
Stammbaum der Familie

Soweit bekannt ist, gibt es keine weiteren Behinderten in der Familie des 45-jährigen Patienten. Er ist mittelgradig geistig behindert; der IQ nach Stanford-Binet beträgt 25. Nach einem Versuch in der Hilfsschule wurde er als schulfähig eingestuft. Er besitzt keinerlei Schulkenntnisse, kann aber in der Werkstatt mit einfacheren Tätigkeiten rela-

tiv selbständig beschäftigt werden. In den meisten lebenspraktischen Bereichen ist der Patient selbständig.

Nach einer normalen Geburt und unauffälligem Säuglingsalter soll er als Kind körperlich sehr schwächlich gewesen sein. Im Alter von sieben Jahren traten erstmals epileptische Anfälle auf; jetzt ist der Patient medikamentös eingestellt. Es wurde eine Herniotomie vorgenommen.

Während der Untersuchung ist der Patient freundlich und kooperativ. Er kann sich aber leicht erregen und aggressiv werden.

Das Sprachverständnis ist relativ schlecht, er versteht oft einfachste Anweisungen nicht. Dagegen kann er drei-Wort-Sätze bilden, spricht aber schnell und wiederholt sich ständig. Angefangene Sätze werden häufig abgebrochen und immer wieder neu begonnen. Die Melodie der Sprache ist monoton.

Bei der neurologischen Untersuchung fällt ein leichter Strabismus konvergens auf. Die Koordination ist deutlich unsicher; beim Romberg-Versuch hat der Patient Schwierigkeiten. Fein- und Grobmotorik sind nur mäßig entwickelt. Der Gang ist breitbeinig und schwerfällig.

Die Gesichtform ist länglich. Auffallend sind die großen und abstehenden Ohren. Der Gaumen ist schmal und hochgewölbt. Die Zähne stehen auffallend weit auseinander. Am Bewegungsapparat fallen neben einer ausgeprägten Kyphoskoliose die kräftigen breiten Hände auf. Das linke Hodenvolumen ist etwa auf das Doppelte der Norm vergrößert, während die Größe des rechten Hodens im Normbereich liegt.

5.1.8. Patient 11



Abbildung 21:
Patient 11 (II₂)

Der 53-jährige Patient hat noch drei Geschwister. Die Eltern betreiben eine Landwirtschaft. Der ältere Bruder arbeitet als Hilfsarbeiter. Der Patient soll als Kind meist kränzlich gewesen sein. Bei ihm wurde auch eine Herniotomie vorgenommen. Über weitere Behinderungen in der Familie ist nichts bekannt.

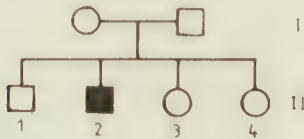


Abbildung 22:
Stammbaum der Familie des Patienten 11

Der Proband ist mittelgradig geistig behindert. Es wurde ein IQ von 28 festgestellt. In den lebenspraktischen Bereichen ist er weitgehend selbständig.

Während der Untersuchung ist er sehr freundlich und kooperativ, aber konzentrationsschwach. Sein Kontaktbedürfnis ist ausgeprägt. Auffallend ist eine starke motorische Un-

ruhe mit häufigen Stereotypien.

Der Wortschatz des Patienten ist vergleichsweise gut; er bildet aber nur Zwei-Wort-Sätze. Er spricht schnell und undeutlich, so daß er nur schwer zu verstehen ist. Häufig wiederholt er Sätze und Satzteile.

Bei der Prüfung der Koordination hat der Proband erhebliche Schwierigkeiten. Der Muskeltonus erscheint erhöht. Grob- und Feinmotorik sind mangelhaft. Auffallend ist der nach vorn gebeugte Gang. Bis auf einen leichten Strabismus konvergens ist der Patient sonst neurologisch unauffällig.

Bei der körperlichen Untersuchung ist das um etwa auf das Dreifache vergrößerte rechte Hodenvolumen bemerkenswert, während das linke im Normbereich liegt. Am Bewegungsapparat fällt eine deutliche Kyphoskoliose auf. Die Hände sind breit und kräftig. Das Gesicht ist etwas länglich, die Ohren groß und abstehend, insgesamt aber wirkt der Phänotyp eher untypisch.

5.1.9. Patient 12

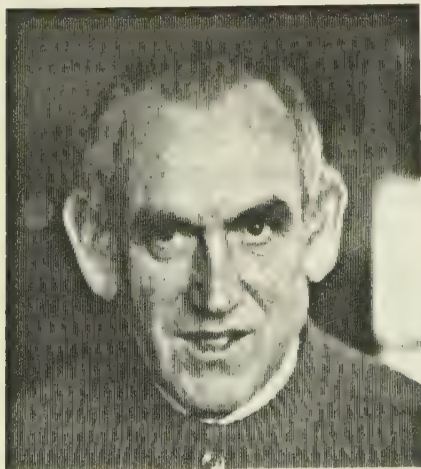


Abbildung 23:
Patient 12 (II₂)

Der Vater des 53-jährigen Probanden arbeitete als Hilfsarbeiter. Die Mutter besuchte nur wenige Jahre eine Schule.

Sie und die Großmutter mütterlicherseits werden als Debl
geschildert. Über die Geschwister war nichts weiter in Er-
fahrung zu bringen; sie scheinen aber unauffällig zu sein.

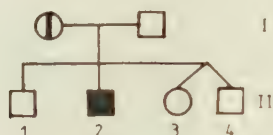


Abbildung 24:

Stammbaum der Familie des Patienten 12

Der 53-jährige Proband ist mittelgradig geistig behindert. Eine Intelligenztestung konnte nicht durchgeführt werden. Die Schwangerschaft und Geburt waren unauffällig; in den ersten Lebensmonaten sollen jedoch Krampfanfälle beobachtet worden sein. Erst im dritten Lebensjahr lernte der Patient laufen, mit sieben Jahren war er noch nicht rein. In den meisten lebenspraktischen Bereichen benötigt er Hilfestellung. Er kann aber mit einfachen Arbeiten in der Gärtnerei beschäftigt werden.

Während der Untersuchung ist er wenig kooperativ, sehr erregt und kann sich nicht auf das Gespräch konzentrieren. Er spricht immerzu und führt Selbstgespräche. Die meisten betrachteten Gegenstände kann er reizen, das aktive Sprachvermögen dagegen ist deutlich schlechter. Es kommt häufig zu Wiederholungen von Silben und Wörtern.

Der neurologische Status konnte wegen mangelnder Kooperation nicht erhoben werden. Soweit allgemein beurteilbar, liegen keine gröberen neurologischen Störungen vor.

Das Erscheinungsbild des Patienten ist typisch: Die Gesichtsform ist länglich, die Ohren sind auffallend groß und abstehend. Der Gaumen ist schmal und hochgewölbt. Die Hände sind groß und kräftig. Das Volumen beider Hoden liegt um ein Vielfaches über der Norm.

5.1.10. Patient 13



Abbildung 25:
Patient 13 (II₂)

Die Eltern des 23-jährigen Probanden sind ebenso wie der ältere Bruder unauffällig. Der Zwillingsbruder aber ist geistig behindert. Er besuchte die Sonderschule und lebt in Haushalt der Eltern.

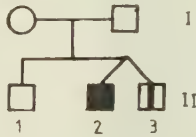


Abbildung 26:

Stammbaum der Familie des Patienten 13

Der 23-jährige Patient ist hochgradig geistig behindert. Der IQ nach Stanford-Binet ist 16. Geburt und Schwangerschaft verliefen unauffällig. Mit etwa zweieinhalb Jahren konnte er laufen; mit fünf Jahren war er rein. Er besuchte vier Jahre lang die Sonderschule, konnte aber keine Lese- und Schreibkenntnisse erwerben. Er wird in der Werkstatt mit leichten Montage- und Sortierarbeiten beschäftigt. In den lebenspraktischen Bereichen ist er überwiegend selbstständig.

Die Untersuchung und das Gespräch gestalten sich schwierig, da der Proband motorisch äußerst unruhig und unkonzentriert ist.

Soweit aufgrund der mangelnden Kooperation beurteilt werden kann, sind aktives und passives Sprachvermögen sehr wenig entwickelt. Der Patient kann Zwei-Wort-Sätze bilden. Wiederholungen können nicht beobachtet werden.

Fein- und Grobmotorik sind unbeholfen. Der Patient hat deutliche Schwierigkeiten bei der Koordination. Der Gang ist schwerfällig und in der Hüfte gebeugt. Neben einem leichten Strabismus divergens ist der neurologische Befund ansonsten unauffällig.

Die Gesichtsform des Patienten ist länglich, die Stirn hoch, das Kinn breit und vorspringend. Die großen und abstehenden Ohren sind dysplastisch geformt. Der Gaumen ist schmal und hochgewölbt. Die Hoden sind nur grenzwertig vergrößert.

5.1.11. Patient 14



Abbildung 27:
Patient 14

Der 48-jährige Proband ist das uneheliche Kind einer Hilfsarbeiterin. Über die Familie sind keine weiteren Informationen zu erhalten.

Der Patient ist mittelgradig geistig behindert. Eine IQ-Testung wurde nicht durchgeführt. Als Kind besuchte er zunächst die Volksschule, wurde aber dann als bildungsunfähig eingestuft. Er ist in den lebenspraktischen Bereichen weitgehend selbständig und kann im institutseigenen Bauhof beschäftigt werden.

Während des Gesprächs ist der Patient zwar kooperativ, aber meist abgewandt und unkonzentriert. Die Untersucherin kann kaum Blickkontakt mit ihm herstellen. Er ist nervös und gilt als leicht erregbar.

Der Proband bildet zwar Drei-Wort-Sätze, aber der aktive Wortschatz ist wenig entwickelt. So kann er beispielsweise die verschiedenen Farben nicht sicher bezeichnen. Er spricht schnell und undeutlich und wiederholt häufig Wörter und Silben.

Bei der Prüfung der neurologischen Funktionen zeigen sich Schwierigkeiten bei der Koordination. Der Romberg-Versuch ist unsicher. Der Gang ist breitbeinig und plump. Der Muskeltonus erscheint erhöht; ansonsten erscheint der Patient unauffällig.

Der Phänotyp ist charakteristisch für das Martin-Bell-Syndrom: große breite Hände, längliches Gesicht, hohe Stirn, langes, prominentes Kinn und große abstehende Ohren. Der Gaumen ist schmal und hoch gewölbt. Die Zähne stehen weit auseinander und es findet sich eine Prognathie des Kiefers.

Bemerkenswert sind die ständig schweißige Haut und der starke Speichelfluß.

Bei der weiteren körperlichen Untersuchung fällt der um etwa das dreifache der Norm vergrößerte rechte Hoden auf, während der linke Hoden nicht zu tasten ist.

5.1.12. Patient 15



Abbildung 28:
Patient 15 (II₃)

Die Mutter und beide Brüder des 30-jährigen Probanden sind gesund. Über Behinderungen bei anderen Familienangehörigen konnte nichts in Erfahrung gebracht werden.

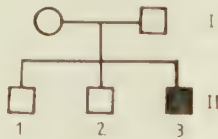


Abbildung 29:

Stammbaum der Familie des Patienten 15

Der Patient ist in mittlerem bis höherem Grad geistig behindert, aber in den lebenspraktischen Bereichen überwiegend selbständig und kann in der Werkstatt mit Montearbeiten beschäftigt werden. Nur kurz besuchte er die Hilfsschule und wurde dann für bildungsunfähig erklärt.

Während der Untersuchung wirkt der Patient schüchtern und zurückhaltend. Sein Wortschatz ist auf die Dinge seiner Umgebung beschränkt. Er spricht sehr leise und undeutlich.

Wiederholungen von Silben und Wörtern sind auffällig.

Bei der Erhebung des neurologischen Status zeigen sich Unsicherheiten in allen Prüfungen der Koordination.

Der Gang ist breitbeinig, steif; der Patient geht in der Hüfte gebeugt. Die Reflexe sind sehr lebhaft, die Reflexzonen beidseits verbreitert. Neben einem Strabismus konvergens ist der übrige Befund normal.

Die Gesichtsform ist auffallend lang und schmal, die Nase breit, die Stirn hoch und das Kinn lang und eckig. Er hat einen schmalen und hochgewölbten Gaumen. Beide Hoden sind deutlich vergrößert.

5.1.13 Patient 16

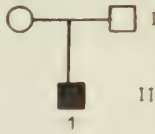


Abbildung 30:
Patient 16 (II₁)

Die Mutter des 45-jährigen Patienten wird als unauffällig geschildert. Weitere Einzelheiten über die Familie sind nicht bekannt.

Abbildung 31:

Stammbaum der Familie des Patienten 16



Der Patient ist mittelgradig behindert, eine Intelligenztestung wurde nicht durchgeführt. In den lebenspraktischen Bereichen ist er selbständig und kann in der Landwirtschaft beschäftigt werden.

Während des Gesprächs verhält er sich ruhig und zurückhaltend, neigt aber zeitweilig zu Erregungszuständen. Er bildet Zwei- bis Drei-Wort-Sätze, spricht sehr schnell und ist wegen der salvenartig auftretenden Wiederholungen von Sätzen und Satzteilen oft kaum zu verstehen. Bemerkenswert ist der Wechsel im Rhythmus der Sprache.

Bei der neurologischen Prüfung zeigte der Proband bis auf leichte Schwierigkeiten in der Koordination keine größeren Auffälligkeiten.

Die Form des Gesichts ist länglich, Nase und Kinn sind breit. Die Ohren als auffälligstes Merkmal im Erscheinungsbild sind groß und abstechend. Die Form der Mundhöhle ist normal. Der Patient hat große, kräftige Hände. Bei der Untersuchung der Genitalorgane fällt ein rechtsseitiger Makroorchismus auf, der linke Hoden dagegen ist nicht vergrößert.

5.2. Tabellarische Zusammenstellung der klinischen Daten:
Körpermaße der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom

		Größe (cm)	Gewicht (kg)	Arm- länge	Hand- länge	Kopf- umfang	Ohr- länge
Fam. 1	Patient 1	164	85	--	20	60	8
	Patient 2	167	75	79	23	59	9
	Patient 3	173	64	79	22	59	7
Fam. 2	Patient 4	166	46	78	20	53	7
	Patient 5	169	58	74	20	54	7
	Patient 6	172	74	75	20	56	6
	Patient 7	176	74	85	23	57	8
	Patient 8	180	78	86	22	60	7
	Patient 9	172	65	78	20	56	8
	Patient 10	168	68	74	20	55	8
	Patient 11	164	60	80	20	57	7
	Patient 12	165	74	83	20	57	9
	Patient 13	175	74	75	20	59	8
	Patient 14	178	70	78	21	58	7
	Patient 15	165	54	75	19	57	6,5
	Patient 16	180	90	79	23	56	8
Durchschnitts- wert:		170,9	69,3	78,5	20,8	57	7,6

5.3. Phänotyp

5.3.1. Körpergröße

Die durchschnittliche Körpergröße in der männlichen Bevölkerung wird mit 178 cm angegeben. Die Werte von 13 der 16 untersuchten Probanden mit Martin-Bell-Syndrom liegen unter diesem Wert und nur bei zwei Probanden darüber. Die Abweichung nach unten ist meist erheblich. Die durchschnittliche Körpergröße der untersuchten Patienten beträgt nur 171 cm. Vier Patienten haben sogar eine Körpergröße im oder unter dem Grenzbereich der Normosomie von 165 cm.

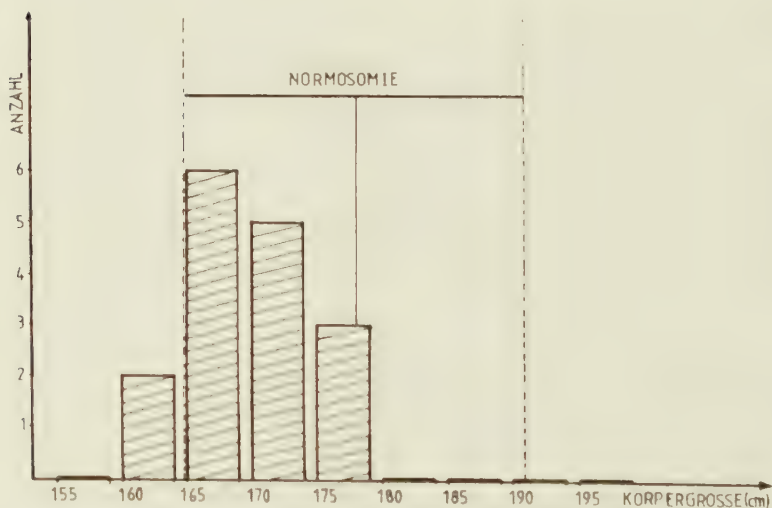


Abbildung 32:

Körpergröße der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom. Die Mehrzahl der Patienten liegt im unteren Bereich der Normosomie.

5.3.2. Armlänge

Gemessen wurde neben der Körpergröße auch die Armlänge, um die Körperproportionen besser beurteilen zu können. Wird die Armlänge im Verhältnis zur Körpergröße ausgedrückt, gelten 9 der 15 Probanden - entsprechend der Einteilung nach Iwanowski - als langarmig; nur fünf Probanden liegen mit dem errechneten Index im mittleren, ein Proband im unteren Bereich der Armlänge

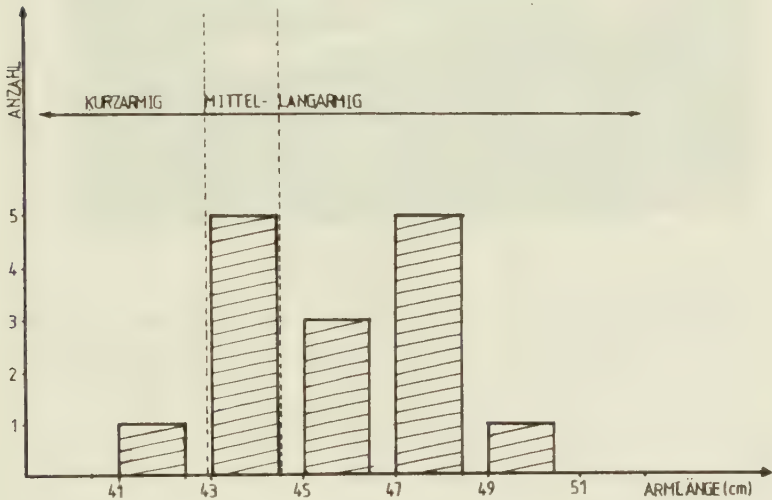


Abbildung 33: Armlänge der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom. Neun Patienten liegen über dem mittleren Armlängen-Bereich.

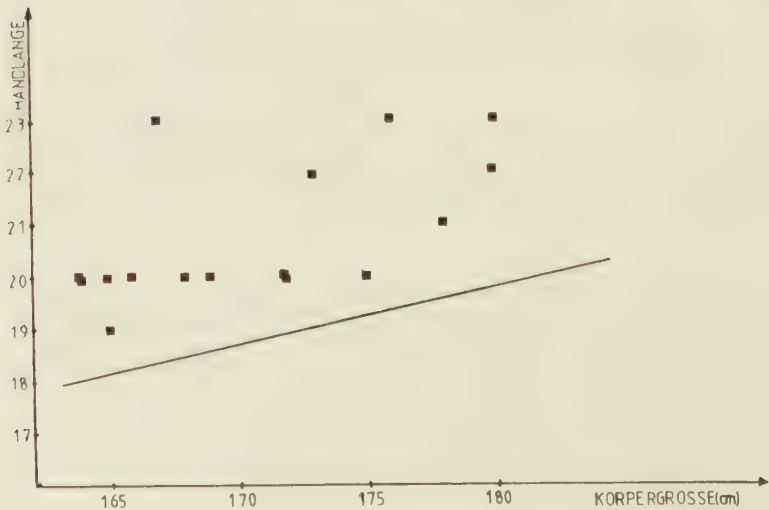
5.3.3. Handlänge

Ganz ähnlich verhält es sich mit der Länge der Hand. Sie soll elf Prozent der Körperlänge betragen. Die Handlänge liegt bei allen Probanden zumeist deutlich über dem errechneten Normwert. In den meisten Fällen sind die Hände breit und kräftig. Auffällig ist eine rechteckige Daumenbasis, die bei mehreren Probanden zu beobachten ist (siehe Abb.).

Abbildung 34:
Foto einer Hand



Abbildung 35:
Handlänge der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom im Vergleich
zum größenabhängigen Durchschnittswert in der Bevölkerung.



5.3.4. Kopfumfang

Der Kopfumfang des gesunden männlichen Erwachsenen beträgt im Mittel 55 cm mit einer Variationsbreite von plus/minus zwei Zentimetern. Während zehn Probanden in diesem Bereich liegen, wurde bei sechs ein vergrößerter Kopfumfang gemessen. Der durchschnittliche Kopfumfang der untersuchten Martin-Bell-Patienten beträgt 57 cm.

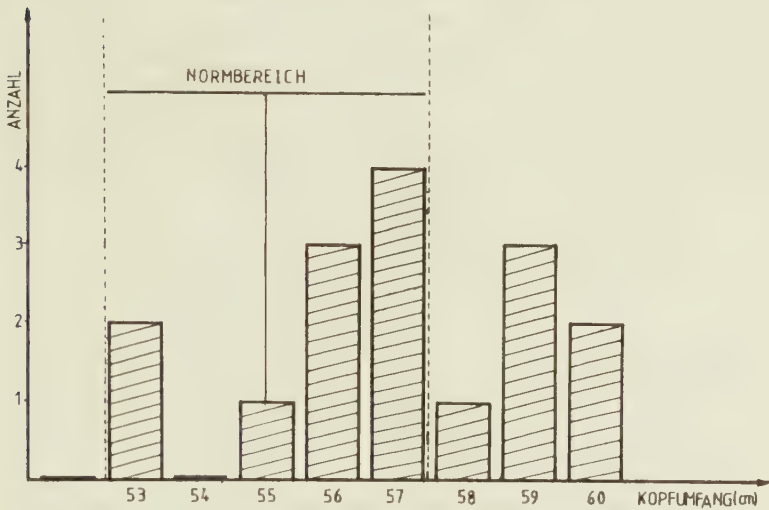


Abbildung 36:

Kopfumfang der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom. Zehn Patienten liegen innerhalb der normalen Schwankungsbreite.

5.3.5. Ohr

Das auffälligste und diagnostisch einfachste Merkmal ist die Ohrgröße. Die durchschnittliche Ohrlänge beim jungen Erwachsenen beträgt etwa sechs Zentimeter. Berücksichtigt man die Zunahme der Ohrlänge mit dem Alter, dann liegen 12 der 16 Probanden deutlich über dem Durchschnittswert und nur bei vier der untersuchten Probanden ist die Größe der

Ohren unauffällig. Neben der Ohrgröße wird bei der Mehrzahl der Untersuchten eine Otapostaxis in unterschiedlicher Ausprägung beobachtet, wodurch die Makrotie noch deutlicher wird. Abgesehen von einer Dysplasie (vergrößerte, manchmal abgeflachte Anthelix und aufgerollter Helixrand) im oberen Helix-Bereich, die bei einigen Probanden zu finden ist, sind die Ohrform und der Ansatz des Ohres nicht weiter auffällig.

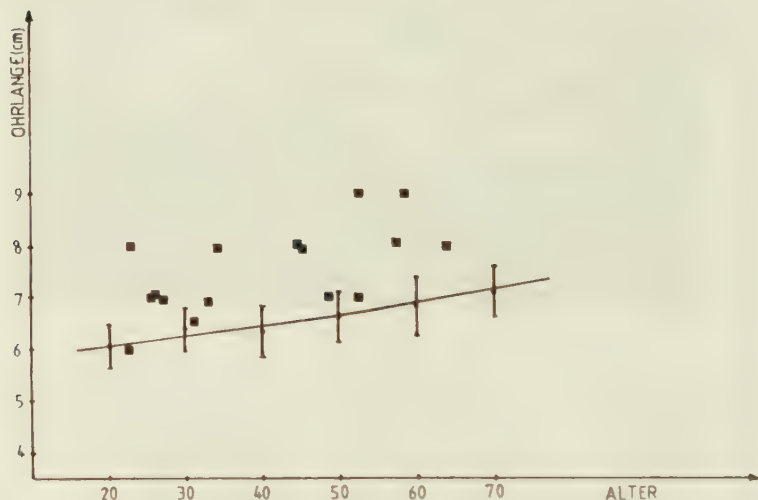


Abbildung 37:

Ohrlänge der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom im Vergleich zur altersabhängigen Variationsbreite in der Bevölkerung. Bei nur vier Patienten liegt die Ohrlänge innerhalb der normalen Schwankungsbreite.

5.3.6. Merkmale des Gesichts

Die großen Hände und die Makrotie zusammen mit den Merkmalen des Gesichts geben den Probanden in den überwiegenden Fällen ein akromegales Aussehen. Das Gesicht hat meist eine längliche Form. Häufig findet sich ein langes, eckiges, oft auch leicht vorspringendes Kinn. Bei einigen Probanden fällt eine hohe Stirn auf. Die Mehrzahl der Probanden zeigt diese

Merkmale in mehr oder minder starker Ausprägung, bei einigen sind die Gesichtszüge aber weniger typisch und es überwiegen eher familiäre Merkmale.

14 der 16 Probanden haben einen schmalen, hochgewölbten Gaumen, während bei den Untersuchten ohne nachweisbares fragiles X der gotisch geformte Gaumen nicht zu beobachten ist. Ein gehäuftes Auftreten von Spaltbildungen im Bereich des Gaumens konnte aber nicht festgestellt werden. Lediglich bei einem Probanden war eine Korrektur der Lippen-Gaumen-Spalte vorgenommen worden. Ebenfalls sehr häufig treten Bißanomalien auf. Bei 8 der 16 untersuchten Martin-Bell-Patienten findet sich eine Progenie (Vorstehen der unteren Zahnreihe).

Vermehrter Speichelfluß - ein häufiges Merkmal bei Kindern - ist bei vier der 16 Marker-X-Patienten zu beobachten.

5.3.7. Weitere körperliche Merkmale

Oft zu beobachten sind Verformungen der Wirbelsäule: Neun der 16 untersuchten Patienten mit Martin-Bell-Syndrom haben zum Teil eine erhebliche Skoliose.

Bei sieben Patienten war eine inguinale Hernietomie vorgenommen worden.

Eine Häufung anderer körperlicher Merkmale kann nicht beobachtet werden.

Eine Zusammenfassung der klinischen Befunde ist aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2 : Übersicht über klinische Befunde

		Gesicht	Hand	Sprache	Persönlichkeit	Prognose	Rot-Gaumen	Strabismus	Speichelfluss	Hemiotomie	Skoliose	Epileptie
Patient 1	unauffällig bis auf gr.u.abstehende Ohren	normal	schnell, wiederholg., bes. Sprachmelodie	freundlich., hyperkinet., leicht erregbar	-	+	+	-	-	-	-	-
Patient 2	längl. Gesicht, gr.Nase u.Ohren breites Kinn	breit u. kräftig	einzelne Worte	zurückgezogen, antriebsarm	+	+	-	-	-	-	-	-
Patient 3	langes Gesicht, hohe Stirn, gr. Nase, prom.Kinn absteigende Ohren	breit u. kräftig	Wiederholg., bes. Sprachmelodie	freundlich., hyperkinet., leicht erregbar	+	+	-	-	-	+	-	-
Patient 4	langes Gesicht, breites Kinn, absteig. Ohren	breit u. kräftig	keine	autistisch, hyperkinetisch	-	+	-	-	+	+	-	-
Patient 5	langes Gesicht, breites Kinn, absteig. Ohren	breit u. kräftig	keine	autistisch, hyperkinetisch	+	+	-	-	-	+	-	-
Patient 6	langes Gesicht, prom.Kinn, eher kl.absteigende Ohren	breit u. kräftig	einzelne Worte stammelnd	schüchtern, ängstlich, aber kooperativ	+	+	-	-	-	+	-	-
Patient 7	langes Gesicht, hohe Stirn, breites eckiges Kinn gr.absteig.Ohren	normal, eher schmal	schnell, Wiederholg.	hyperkinet., wenig kooperativ	-	+	-	+	-	-	-	-
Patient 8	langes Gesicht, breites lg.Kinn, gr.absteig.Ohren, gr. Nase	breit u. kräftig	stammelnd, sonst o.B.	freundlich., zurückhaltend	+	+	-	-	-	+	+	-
Patient 9	langes Gesicht, gr.Nase, breites Kinn, absteigende Ohren	breit u. kräftig	schnell, Wiederholg., bes.Sprachmel.	freundlich., nervös, kooperativ	+	+	-	-	-	+	-	-
Patient 10	große Ohren	breit u. kräftig	schnell, Wiederholg., bes.Sprachmel.	hyperkinet., leicht erregbar	-	+	+	-	+	+	-	-
Patient 11	längl.Gesicht, gr.absteigende Ohren	breit u. kräftig	schnell, Wiederholg., undeutlich	freundlich, hyperkinetisch	-	-	+	+	+	+	-	-
Patient 12	langes, schmales Gesicht, gr.absteigende Ohren	breit u. kräftig	schnell, Wiederholg., bes.Sprachmel.	freundlich, hyperkinetisch, leicht erregbar	-	+	-	-	-	-	-	-
Patient 13	prom.Kinn, gr. Nase, gr. absteigende Ohren	breit	nicht typisch	verschlossen, unkonzentriert	-	+	-	-	+	-	-	-
Patient 14	längl.Gesicht, gr.Nase, prom.Kinn, hohe Stirn	breit u. kräftig	schnell, Wiederholg.	zurückhaltend, ruhig	+	+	-	+	-	+	-	-
Patient 15	längl.Gesicht, gr.Nase, prom. Kinn, hohe Stirn	klein u. schmal	leise, Wiederholg.	zurückhaltend, ruhig	-	+	+	+	+	-	-	-
Patient 16	längl.Gesicht, breite Nase, prom. Kinn, gr.absteig.Ohren	breit u. kräftig	schnell, Wiederholg.	zurückhaltend, leicht erregbar	(+)	-	-	-	+	-	-	-
Summe						B	14	4	4	7	9	1

5.4. Genitalien

Bei der Mehrzahl der untersuchten Probanden mit nachgewiesenem fragilen X findet sich eine Vergrößerung der Testes. Setzt man ein Hodenvolumen von 25 ml als oberste Grenze der Norm fest, dann besteht bei elf Patienten eine eindeutige Vergrößerung des Hodenvolumens. Dagegen haben vier Patienten eine normale Hodengröße; bei einem Patienten ist der Hodensack leer. Insgesamt ist somit bei 69 Prozent ein Makroorchismus festzustellen.

Im Vergleich dazu findet sich unter den Probanden ohne nachweisbares fragiles X kein über die Norm vergrößertes Hodenvolumen.

Das Hodenvolumen liegt bei neun der elf Patienten teilweise weit über dem doppelten der Norm, bei den anderen zwei Patienten ist der Makroorchismus geringgradiger ausgeprägt.

Die Hodenvergrößerung beidseits war bei nur sechs Patienten zu beobachten, während bei den übrigen fünf Patienten ein normal großer zweiter Hoden vorhanden ist und bei einem ein Mikrotestis gefunden wird.

Die Länge des Penis liegt - entsprechend den Durchschnittswerten aus der Literatur - bei allen im Normbereich.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3:
Genitalienmaße

	Penislänge (cm)	Hodenvolumen	
		rechts	links
Patient 1	6	Hodensack leer	
Patient 2	7	>25	≥25
Patient 3	16	>25	»25
Patient 4	9	25	20
Patient 5	9	20	25
Patient 6	12	>25	≥25
Patient 7	9	»25	≥25
Patient 8	15	20	20
Patient 9	9	»25	<5
Patient 10	11	»25	20
Patient 11	11	»»25	>20
Patient 12	15	»»25	»»25
Patient 13	12	20	20
Patient 14	10	»»25	leer
Patient 15	13	»»25	»»25
Patient 16	13	25	»25

Makroorchismus bei 11 von 16 Patienten

5.5. Grad der geistigen Behinderung

5.5.1. Psychometrie

Bei 11 der 16 Martin-Bell-Patienten wurde eine Intelligenztestung durchgeführt. Die Probanden lassen sich in folgende IQ-Gruppen einteilen:

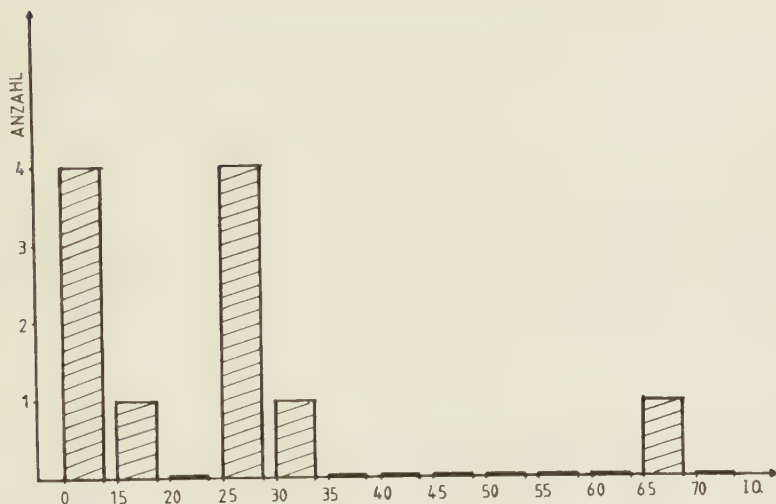


Abbildung 38:

Damit hat nur ein Patient einen IQ über 50, während 9 der 11 getesteten einen IQ unter 30 haben. Die nicht getesteten Probanden sind vom Eindruck her eher im unteren Bereich der Imbezillität einzuordnen. Somit ist ein großer Teil der Patienten dieser Studie schwerer geistig behindert. Die einzelnen Ergebnisse der Intelligenzmessung sind aus Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4:
Intelligenztestung

	IQ	Bemerkung
Patient 1	-	-
Patient 2	14	Unterscheidung schwarz-weiß, hell-dunkel
Patient 3	26	ein IA von 3;10
Patient 4	14	kann nur Perlen auffädeln
Patient 5	14	nicht zu testen
Patient 6	29	ein IA von 4;4
Patient 7	14	kann nur Perlen auffädeln, kein Aufgaben-
Patient 8	70	getestet nach Benton verständnis
Patient 9	32	ein IA von 4;9
Patient 10	25	ein IA von 3;8
Patient 11	28	ein IA von 4;2
Patient 12	-	
Patient 13	16	ein IA von 2;4
Patient 14	-	
Patient 15	-	
Patient 16	-	

IA = Intelligenzalter

5.5.2. Praktische Fähigkeiten

In ihrem Verhalten und der Fähigkeit, sich in den Stationsbetrieb einzugliedern, ist die Mehrzahl der Probanden im Vergleich zu anderen Behinderten durchaus positiv. Die meisten arbeiten in der Werkstatt und viele können der eigenen Körperpflege selbst nachkommen. So sind sie überwiegend auf Stationen mit etwas leichter behinderten Patienten zu finden.

5.6. Sprache

Neben dem akromegalen Phänotyp wurde vor allem auch das in der Literatur als typisch beschriebene Sprachmuster zur Auswahl der Patienten herangezogen. Die meisten der ausgewählten Probanden heben sich dadurch deutlich von den übrigen Patienten ab.

Als am häufigsten auftretendes Merkmal müssen Wiederholungen genannt werden. Wiederholt werden Silben, aber mehr noch Worte und ganze Satzteile. Das Wiederholte wird meist nicht nur einmal, sondern oft fünf- bis sechsmal sehr schnell, fast salvenartig gesprochen. Oder es wird ein im Satz benütztes wichtiges Wort noch einmal am Ende des Satzes aufgegriffen.

Angefangene Sätze werden häufig nicht beendet, abgebrochen oder neu begonnen, wobei das Thema ganz plötzlich wechseln kann. Zur Überbrückung der Verlegenheit nach einem abgebrochenen Satz dienen Sprachautomatismen; ein Teil der Wiederholungen kann hierzu gerechnet werden.

Es fehlt meist ein sinnvoller Sprachrhythmus. Während die untersuchten Probanden überwiegend sehr schnell sprechen, kann plötzlich das Tempo wechseln und einzelne Wörter oder Silben werden langsam, häufig sogar auffällig gedehnt ausgesprochen. Die Sprachmelodie ist monoton, ohne viel Modulation.

Der Satzbau ist überwiegend agrammatisch. Die Verben werden nicht konjugiert; Artikel fehlen meist ganz und nur selten werden Personalpronomina verwendet. Die Sätze bestehen überwiegend aus nur zwei Worten. Insofern verstehen die Patienten oft auch schwieriger gebaute Sätze. Es fällt den meisten Patienten wesentlich leichter, genannte Gegenstände zu zeigen als gezeigte Gegenstände zu benennen. Dies zeigt, daß der passive Wortschatz besser ausgebildet ist als das aktive Sprachvermögen.

Die einzelnen beschriebenen Merkmale werden in unterschiedlicher Ausprägung bei den Probanden beobachtet. Bei 11 der 16 Untersuchten kann die Sprache im wesentlichen als typisch für das Syndrom bezeichnet werden. Im Gegensatz hierzu zeigen die übrigen fünf Patienten keines dieser Merkmale. Ein Proband spricht langsam und stammelt ohne Wiederholungen. Zwei Probanden können sich nur in einzelnen, meist unverständlich artikulierten Wörtern äußern, während zwei überhaupt nicht sprechen, sondern in emotionaler Erregung nur Laute ausstoßen.

5.7. Neurologischer Befund

Eine Häufung von Krampfanfällen kann in der untersuchten Gruppe mit nachweisbarem fragilen X nicht beobachtet werden. Bei einem Patienten besteht eine Grand-mal-Epilepsie und bei einem weiteren Patienten wird in der Anamnese über Krampfanfälle berichtet. Unter den zehn Patienten ohne nachweisbares fragiles X wurde bei einem ebenfalls eine Epilepsie diagnostiziert.

Veränderung des Muskeltonus - wie sie zum Teil von Autoren beschrieben wird - konnte nicht festgestellt werden. Der in einzelnen Fällen beobachtete erhöhte Muskeltonus muß eher mit dem Erregungszustand des Patienten als mit dem Krankheitsbild in Verbindung gebracht werden.

Bei allen Probanden wird eine mäßig bis schlecht ausgebildete Grob- und Feinmotorik beobachtet; meist ist die Störung um so ausgeprägter, je größer der Behinderungsgrad des Untersuchten ist.

Zusätzlich findet sich bei 4 der 16 Patienten eine Schielstellung des Auges.

Ansonsten zeigten sich bei der neurologischen Prüfung keine weiteren Besonderheiten.

5.8. Familienanamnese

Soweit es anhand der Krankengeschichte der Patienten und in einigen Fällen auch durch Kooperation der Familie möglich war, wurde eine genaue Familienanamnese erstellt.

Es fand sich bei 6 der 13 Familien ein Hinweis auf eventuelle familiäre Belastung. Nur in drei der sechs Fälle jedoch ist ein X-chromosomaler Erbgang offensichtlich und in nur zwei Fällen findet sich diese Form der geistigen Behinderung in mehreren Generationen.

Das fragile X konnte bei drei Schwestern von behinderten Probanden nachgewiesen werden. Während zwei dieser drei Frauen phänotypisch gesund sind, ist die dritte mental leicht retardiert.

5.9. Zytogenetische Ergebnisse

Unter 26 zytogenetisch untersuchten Probanden konnte bei 16 das fragile X nachgewiesen werden. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 genau aufgeführt. Die Frequenz des fragilen X schwankt zwischen 3 und 53 Prozent. Die mittlere Frequenz des Marker-X-Chromosoms liegt bei 16 Prozent, der Median bei nur 8 Prozent.

Die Mehrzahl der Probanden hat eine Frequenz zwischen 3 und 8 Prozent, während zwei Patienten mit einer Frequenz von 46 und 53 Prozent weit darüber liegen.

Anzumerken ist, daß bei einigen nur eine relativ geringe Anzahl von Zellen ausgewertet werden konnte (zum Beispiel bei Patient 5), wodurch das Ergebnis etwas verfälscht sein kann.

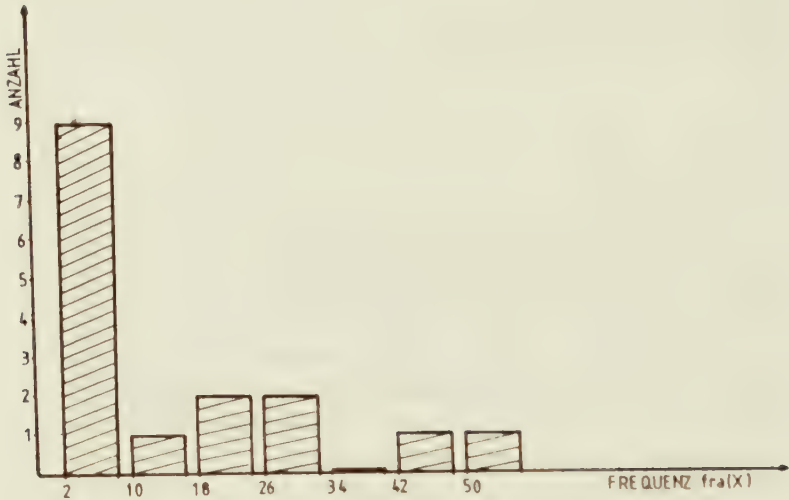


Abbildung 39:

Frequenz des fra X in Beziehung zur Häufigkeit. Der Gipfel liegt im Bereich niedriger Frequenzen; einen hohen Anteil an fra X haben nur wenige Probanden.

Tabelle 5:

Übersicht über die Ergebnisse der zytogenetischen Untersuchung

	Anzahl der untersuchten Zellen	Zahl der Zellen mit fra X	%	Alter
Patient 1	130	13	10	64
Patient 2	59	4	8	58
Patient 3	59	16	27	27
Patient 4	100	5	5	27
Patient 5	100	3	3	26
Patient 6	64	3	5	23
Patient 7	100	6	6	59
Patient 8	35	2	6	33
Patient 9	120	9	8	34
Patient 10	100	8	8	45
Patient 11	100	3	3	53
Patient 12	51	9	18	53
Patient 13	50	23	46	23
Patient 14	71	15	21	48
Patient 15	54	17	31	31
Patient 16	40	21	53	45

6. Diskussion

6.1. Klinische Abgrenzbarkeit des Syndroms

Von mehreren Stationen mit insgesamt 173 überwiegend geistig behinderten Probanden wurden 26 zur näheren Untersuchung ausgewählt. Als Auswahlkriterien wurden vor allem das akromegale Erscheinungsbild (längliches Gesicht, große Ohren, prominentes Kinn) und die Sprache mit den typischen Wiederholungen herangezogen. Unter den 26 ausgewählten Probanden konnte bei 10 kein fragiles X nachgewiesen werden. Die zugrundegelegten Kriterien führten also bei 62 Prozent der Patienten zur Diagnose des Syndroms. Damit scheinen diese Merkmale - wenn sie auch diskreter sind als bei einigen anderen chromosomalen Störungen (zum Beispiel Trisomie 21) - doch relativ sicher zur Erkennung des Martin-Bell-Syndroms zu führen. 13 Probanden zeigen mehrere akromegale Merkmale, während drei nur eines dieser Symptome aufweisen und insgesamt eher untypisch sind.

Der Makroorchismus, der kein Auswahlkriterium darstellte, findet sich bei 11 der 16 Martin-Bell-Patienten. Da er unter den anderen Untersuchten nicht zu finden ist, kann er ein wertvolles diagnostisches Merkmal sein.

Die Sprache ist in ihren wesentlichen Merkmalen (Wiederholungen, Wechsel im Sprachtempo, Agrammatismus) für 11 der 16 Probanden typisch. Obwohl diese Form der Sprachstörung nicht spezifisch für das Martin-Bell-Syndrom zu sein scheint und sie auch bei den anderen Behinderten öfter zu finden ist, kann sie doch hilfreich beim Erkennen der Patienten sein.

Der neurologische Befund der Probanden ist im wesentlichen unauffällig. Die Bewegungen sind zwar schlecht koordiniert, entsprechen aber überwiegend dem Grad der geistigen Behinderung. Nur bei einem der 16 Probanden wird eine Epilepsie behandelt; bei einem weiteren wird in der Anamnese über Krampfanfälle berichtet. Es kann bei den Untersuchten keine für das Syndrom typische neurologische Störung festgestellt werden.

Untersucht wurden fast nur schwerer geistig Behinderte, da viele leichter Behinderte nicht im Heim untergebracht sind. Eine Aussage über das durchschnittliche Intelligenzniveau bei Patienten mit Martin-Bell-Syndrom kann daher nur mit Einschränkung gemacht werden. Der überwiegende Teil der untersuchten Marker-X-Patienten ist eher im unteren Bereich der Imbezillität einzuordnen, aber auf Stationen mit vergleichsweise leichter Behinderten zu finden.

Die für das Syndrom typische Trias - geistige Behinderung, Makroorchismus und akromegaler Phänotyp manifestiert sich nur bei 9 der 16 Martin-Bell-Patienten. Aufgrund einzelner Merkmale und des Sprachmusters konnte aber trotzdem eine sinnvolle Auswahl der Patienten getroffen werden.

Wird diese nach phänotypischen Merkmalen ausgewählte Gruppe von 16 Patienten der Häufigkeitsberechnung zugrundegelegt, dann leiden 9,2 Prozent der schwachsinnigen Patienten dieses Behindertenzentrums am Martin-Bell-Syndrom. Nicht auszuschließen ist jedoch - da keine unausgelesene Reihenuntersuchung durchgeführt wurde - daß auch bei Probanden ohne auffälliges klinisches Erscheinungsbild die Ursache der Behinderung in der genetischen Störung des Martin-Bell-Syndroms zu suchen ist. Damit kann in dieser Studie letztlich auch keine sichere Aussage darüber gemacht werden, wie häufig akromegale Symptome und die Sprachstörung wirklich bei den Martin-Bell-Patienten in diesem Heim zu finden sind, da Patienten ohne diese Merkmale - wenn sie keine positive Familienanamnese aufwiesen - von der Untersuchung ausgeschlossen wurden.

Nur eine unausgelesene Reihenuntersuchung kann klären, wie groß der Anteil der Patienten mit Martin-Bell-Syndrom wirklich ist, wie häufig sie den akromegalen Phänotyp zeigen, inwieweit die Sprache typisch ist und ob gröbere neurologische Störungen wirklich ein Ausschlusskriterium darstellen dürfen.

6.2. Versuch der Zuordnung der Frequenz des fra (X) zum Alter des Patienten und zum Ausprägungsgrad des Krankheitsbildes

Die von einigen Autoren beobachtete gegenläufige Beziehung zwischen dem Alter des Patienten und der Frequenz des fragilen X kann diese Studie nicht bestätigen. Die Zuordnung der Frequenzwerte zu verschiedenen Altersgruppen zeigt, daß eine Korrelation fehlt. Probanden der höheren Altersgruppen haben keine deutlich niedrigere Frequenz des fra X. Die Verteilung wirkt eher zufällig und unabhängig vom Alter.

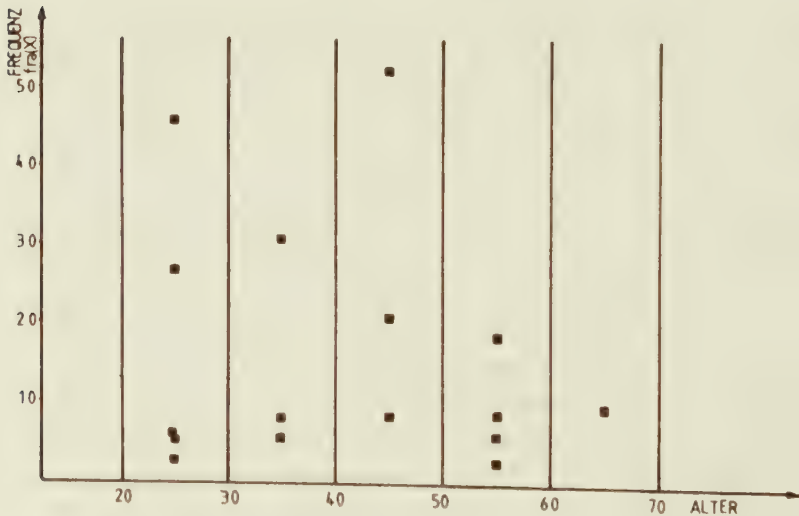


Abbildung 40:

Fra X Expression in Abhängigkeit vom Alter

Überprüft wurde ebenfalls die Abhängigkeit des Anteils der darstellbaren Marker-X-Chromosomen vom Ausprägungsgrad der klinischen Symptomatik. Die Frequenz des fragilen X wurde in Beziehung zur Schwere der Auffälligkeit (akromegaler Phänotyp, Makroorchismus und Sprache) gesetzt. Es konnte aber keine Korrelation nachgewiesen werden. Patienten mit

typischem Erscheinungsbild zeigen keinen größeren Anteil an Marker-X-Chromosomen als Patienten ohne die charakteristischen Merkmale des Martin-Bell-Syndroms.

Das gleiche gilt für die Beziehung zwischen dem Intelligenzquotienten und der Frequenz des fragilen X. Im Vergleich zu den Martin-Bell-Patienten mit etwas höherem IQ kann unter den Probanden mit schwerer mentaler Retardierung kein größerer Anteil an darstellbaren Marker-X-Chromosomen festgestellt werden.

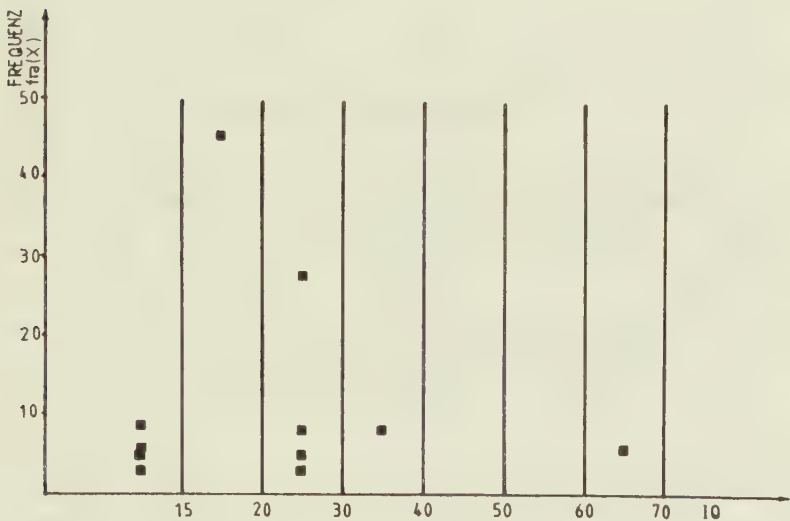


Abbildung 41: Fra X - Expression in Abhängigkeit von der Intelligenz

Gerade zwei schwerst geistig behinderte junge Patienten zeigen eine recht niedrige Zahl von Zellen mit fragilem X. Andererseits hat ein 45-jähriger mittelgradig geistig behinderter Patient die höchste Frequenz. Um eine wirklich gültige Aussage zu diesen Fragen machen zu können, ist die Anzahl der untersuchten Patienten zu gering. Erst bei einem genügend großen Umfang der Stichprobe wird sich zei-

gen, ob die Frequenz wirklich unabhängig ist von Alter und Intelligenz oder ob doch eine Korrelation besteht und die genannten Beispiele nur Zufallsergebnisse sind.

In mehreren Studien wurde die Beziehung zwischen dem Grad der geistigen Behinderung, dem Phänotyp und der Frequenz des fragilen X untersucht und es konnte - mit einer Ausnahme (Chudley et al. 1983) - ebenfalls keine Abhängigkeit festgestellt werden (Froster-Iskenius et al. 1983, Fryns 1984).

6.3. Intrafamiliärer Vergleich in zwei Familien

Bei der Untersuchung und Beschreibung des Phänotyps stellt sich die Frage, ob im Ausprägungsgrad des Erscheinungsbildes neben einem eventuell bestehenden Zusammenhang mit der Frequenz des fragilen (X) noch intrafamiliäre Ähnlichkeiten bestehen.

In der untersuchten Gruppe von 16 Patienten sind Angehörige von zwei Familien, die sich zum Vergleich anbieten.

Familie 1:

Die Geschwister der Familie 1 - Patient 1 (II₄) und Patient 2 (II₅) - unterscheiden sich schon im Grad der geistigen Behinderung erheblich. Während Patient 2 hochgradig geistig behindert ist und seine Sprache sich auf einzelne unartikulierte Wörter beschränkt, wirkte der ältere Bruder Patient 1 (der inzwischen verstorben ist) geistig mobiler; er bildete Mehr-Wort-Sätze mit dem typischen Sprachmuster. Im Erscheinungsbild des älteren Bruders fanden sich eher familiäre Merkmale als die für das Martin-Bell-Syndrom typischen akromegalen Zeichen. Patient 2 dagegen hat das charakteristische klinische Bild des Syndroms. Der Neffe der beiden Brüder, Patient 3 (III₃) ist mittelgradig behindert. Sowohl die Sprache als auch das Erscheinungsbild können als typisch bezeichnet werden. Im Gegensatz zu seinen beiden Onkeln wurde ein deutlicher Makroorchismus diagnostiziert.

Familie 2:

Die Geschwister der Familie 2 sind sich weitaus ähnlicher. Übereinstimmung findet sich nicht nur in dem hohen Grad der Behinderung, sondern auch im Phänotyp (siehe Seite 47). Das Hodenvolumen liegt bei beiden im Normbereich.

Im Rahmen dieser Untersuchung läßt sich - wegen der geringen Zahl der Fallbeispiele mit Geschwistern - nur unzureichend beurteilen, inwieweit das klinische Bild des Martin-Bell-Syndroms innerhalb von Familien ähnlich stark ausgeprägt ist. Aufgrund der beobachteten großen Variabilität in Familie 1 kann aber vermutet werden, daß keine Tendenz zur ähnlichen Ausprägung der Merkmale in den einzelnen Familien mit Martin-Bell-Syndrom besteht.

Die generell vorhandene große Variabilität im klinischen Bild (zum Beispiel lernbehindert, eventuell sogar gesund bis hochgradig geistig behindert) wirft die Frage auf, welche Faktoren die Manifestation der Symptome fördern bzw. unterdrücken können: Gene, die sich vermutlich auf den Autosomen befinden und unabhängig vom Marker-X-Chromosom vererbt werden, könnten die Ausprägung der Merkmale beeinflussen. Auch zufällig einwirkende exogene Faktoren (zum Beispiel geringfügiger Folsäuremangel in der frühesten Kindheit bei einer generell bestehenden Bruchanfälligkeit des X-Chromosoms würde die Manifestation der fragilen Stelle fördern) könnten hier eine Rolle spielen.

Die Klärung der Ursachen, die zu der unterschiedlichen Ausprägung der Merkmale führen, wird in Hinblick auf künftige Therapiemöglichkeiten wichtig sein.



Abbildung 44:
Patient B (II₁)

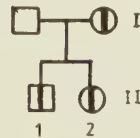


Abbildung 45:
Stammbaum der Familie

Die Mutter des 82-jährigen Patienten und die Großmutter mütterlicherseits werden als schwach begabt geschildert. Die Schwester ist ebenfalls geistig behindert, aber in geringerem Maß als der Bruder.

Klinisches Bild:

- geistige Behinderung leicht- bis mittelgradig
- Phänotyp: langes Gesicht, große Nase, große abstehende Ohren, keine Hodenvergrößerung
- Verhalten und Sprache: ruhig, Mehrwortsätze mit Wiederholungen

Bei beiden Patienten wurde wegen des leicht akromegalen Phänotyps und der Familiengeschichte eine zytogenetische Untersuchung vorgenommen; der Nachweis des fragilen X gelang jedoch nicht. Es gibt verschiedene Gründe (zum Beispiel labortechnische Fehler), die die Darstellung des Marker-X-Chromosoms verhindert haben könnten.

Ursächlich in Erwägung zu ziehen ist auch das hohe Alter des Patienten B, da in der Literatur gelegentlich eine Abhängigkeit der Expression des fragilen X vom Alter des Patienten diskutiert wird (Chudley et al. 1984).

Differentialdiagnostisch denkbar ist das von mehreren Autoren (Fishburn et al. 1983, Howard-Peebles et al. 1983) beschriebene, vom Martin-Bell-Syndrom sich unterscheidende Krankheitsbild des MRMO (siehe 2.2.5.) mit ähnlichem akromegalen Phänotyp und Makroorchismus, aber ohne fragile Stelle am X-Chromosom als genetischer Marker. Bei den beiden dargestellten Fällen liegt aber kein Makroorchismus vor.

Andererseits kann es sich auch um ein anderes Syndrom aus der großen Gruppe des X-chromosomal vererbten Schwachsinn handeln.

Milieu-bedingter unspezifischer Schwachsinn tritt ebenfalls gehäuft familiär auf. Allerdings kann das Zusammenreffen von mehreren Betroffenen mit mentaler Retardierung in den Familien rein zufällig sein und muß nicht notwendigerweise auf Vererbung beruhen.

6.5. Gegenüberstellung mit den Ergebnissen aus der Literatur

6.5.1. Häufigkeit

Unter 175 geistig behinderten Männern konnte bei 16 Patienten (9,2 Prozent) das Martin-Bell-Syndrom nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis stellt jedenfalls die unterste Grenze des tatsächlichen Anteils dar, weil die Patienten nach phänotypischen Merkmalen und nach der Familienanamnese ausgewählt wurden. Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß nur bei einem Teil der Patienten die charakteristischen Merkmale zu finden sind. In vielen der durchgeführten epidemiologischen Studien (Kähkönen et al. 1983, Proops et al. 1983, Fryns et al. 1984) konnte nur bei etwa zwei bis drei Prozent der Patienten das fragile X nachgewiesen werden. Dagegen berichten Froster-Iskenius et al. (1985) über einen ähnlich hohen Anteil an Martin-Bell-Patienten.

ten. Unter 242 institutionalisierten Behinderten konnte bei 6,2 Prozent der Patienten das Marker-X-Chromosom dargestellt werden.

6.5.2. Familiengeschichte

Die 16 Martin-Bell-Patienten stammen aus 13 verschiedenen Familien. In sechs der 13 Familien gibt es Verwandte mit ähnlicher Symptomatik, während bei den anderen sieben Fällen nichts über weitere Behinderungen bekannt ist. Aber nur bei drei der sechs Fälle (Familie 1 u.2 und Fall 3) ist ein X-chromosomal Erbgang offensichtlich. Da eine genauere Familienanamnese nicht erhoben werden konnte, ist nur schwer zu beurteilen, inwieweit es sich bei den sieben Einzelfällen (ohne positive Familiengeschichte) wirklich um sporadische Fälle handelt oder ob eine familiäre Belastung einfach nicht bekannt ist.

In einer vergleichbaren Studie von Jacobs et al. (1983) wurden unter 274 Probanden fünf Marker-X-Patienten gefunden, von denen vier behinderte Verwandte hatten. Sowohl bei Kähkönen et al. (1983) als auch bei Jacobs et al. (1983) schien jeweils einer der fünf Probanden mit Martin-Bell-Syndrom ein isolierter Fall zu sein.

Trotz genauer Familienanamnese konnte Fryns (1984) bei 20 von 83 untersuchten Probanden mit Martin-Bell-Syndrom keine weiteren geistig Behinderten in der Familie finden. Der Anteil an sporadischen Fällen kann also möglicherweise recht groß sein, liegt aber deutlich unter dem in dieser Studie ermittelten Anteil.

6.5.3. Phänotyp

Bei den untersuchten Martin-Bell-Patienten finden sich im wesentlichen Merkmale, die auch in der Literatur beschrieben werden: längliches Gesicht, große und abstehende Ohren, langes und eckiges Kinn, hohe Stirn und breite Nase. Häufig ist der Gaumen schmal und hoch geformt; dagegen hat nur einer der untersuchten Probanden eine Prognathie des Gebisses, wie sie von Richards et al. (1981) beschrieben wird.

Der Kopfumfang liegt bei der Mehrzahl der Männer im Normbereich, aber fünf Probanden haben vergrößerten Umfang (über der 90-er Perzentile). Ein vergrößerter Kopfumfang ist eher ein typisches Merkmal für das Kindesalter (Thake et al. 1985), wurde aber von einigen anderen Autoren (Jacobs et al. 1983) auch bei Erwachsenen beobachtet.

Die untersuchten Probanden sind alle eher klein (mit einer durchschnittlichen Größe von 171 cm) - ähnlich den Beobachtungen von Rhoads et al. (1983), jedoch im Gegensatz zu vielen anderen Autoren, die überwiegend große Patienten mit dem Syndrom fanden.

Wie in den meisten Studien beschrieben wird, sind nicht immer alle Merkmale in derselben Ausprägung zu finden. So manifestiert sich die typische Trias - geistige Behinderung, Makroorchismus und akromegaler Phänotyp - sogar nur bei etwas über der Hälfte der Patienten in dieser Studie, während es in einer anderen Studie 60 Prozent sind (Fryns 1984).

Eine Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Daten aus anderen Untersuchungen kann Tabelle 6 entnommen werden.

6.5.4. Genitalien

Makroorchismus scheint unter geistig behinderten Patienten nicht ungewöhnlich zu sein. Howard-Peebles et al. (1983) fand bei 8,3 Prozent der untersuchten Patienten eine Hodenvergrößerung. Das Hodenvolumen der in dieser Studie untersuchten Patienten ist in 69 Prozent der Fälle vergrößert, liegt also deutlich höher und kann daher als typisch für das Syndrom angesehen werden. Die Häufigkeit der Fälle mit Makroorchismus liegt unter der anderer Studien. Zunächst galt der Makroorchismus als obligates Merkmal des fra X und erst mit der Zeit fanden sich immer mehr Patienten ohne Hodenvergrößerung. Die Häufigkeit des Makroorchismus bei Martin-Bell-Patienten wird von den meisten Autoren (Jennings et al. 1980, Kähkönen et al. 1983) mit etwa 80 Prozent angegeben. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen beträgt die meist erhebliche und beidseitige Vergrößerung der Hoden oft mehr als das Dreifache der Norm.

Tabelle 6: Zusammenfassung klinischer Daten aus der Literatur und aus der vorliegenden Arbeit

	Zahl der Patienten	Körpergröße < 170	vergröß. Kopfumfang	lange Ohren	typische Facies	Makroorchismus	IQ < 50	Epilepsie
Jennings et al. 1980	8	4	1	4	8	4	8	2
Gustavson et al. 1981	2	0	1	2	n.e.	2	2	1
Rhoads et al. 1982	3	3	2	2	3	1	2	1
Froster-Iskenius et al. 1983	12	3	n.e.	11	12	9	10	3
Kähkönen et al. 1983	9	4	0	8	6	8	7	0
Jacobs et al. 1983	10	8	5	7	8	5	8	3
van Roy et al. 1983	4	2	1	4	n.e.	2	3	n.e.
vorliegende Arbeit	16	9	6	12	13	11	15	1
Summe	64	33/64	16/52	50/64	50/58	42/64	55/64	11/60

n.e. = nicht erwähnt

6.5.5. Sprache

Die Sprachstörung, wie sie bei Patienten mit Martin-Bell-Syndrom beschrieben wird - insbesondere mit den stereotypen Wiederholungen und der erheblichen Diskrepanz zwischen aktivem und passivem Sprachvermögen - wird auch bei einem großen Teil der in dieser Studie untersuchten Marker-X-Patienten beobachtet. Damit decken sich die Ergebnisse im wesentlichen mit denen von Lehrke (1974), Turner et al. (1980) und Jacobs et al. (1983). Trotzdem scheint diese Form der Sprachstörung - wie auch aus einer Untersuchung von Howard-Peebles et al. (1979) hervorgeht - nicht ausschließlich für dieses Syndrom typisch zu sein, sondern ist ebenfalls unter anderen Behinderten zu finden.

6.5.6. Neurologie

Eine auffällige Häufung von Anfallsleiden bei Patienten mit Martin-Bell-Syndrom, wie sie von einigen Autoren (Jennings et al. 1980, Froster-Iskenius et al. 1983) beobachtet wurde, kann in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Dagegen findet sich bei vier der sechzehn Martin-Bell-Patienten eine Schielstellung der Augen, die auch von anderen Autoren (Gustavson et al. 1983) beschrieben wird. Die meist nur mäßig bis schlecht ausgebildete Grob- und Feinmotorik erscheint in dieser Studie im Vergleich zu anderen Beobachtungen weniger erwähnenswert, da sie mehr dem Grad der Behinderung entspricht (Bleuler 1979) und sich nicht von den übrigen Behinderten abhebt.

6.5.7. Intelligenz

Bis auf einen Patienten sind alle untersuchten Patienten mit Martin-Bell-Syndrom mittel- bis hochgradig behindert. Nur ein Proband hat einen IQ über 50. Drei Studien (Froster-Iskenius et al. 1983, Gardner et al. 1983, Chudley et al. 1983), die ebenfalls an institutionalisierten Patienten durchgeführt wurden, zeigen ganz ähnliche Ergebnisse.

Beobachtungen von Gustavson et al. (1981) und Jacobs et al. (1983) sprechen aber für eine große Variabilität im Intelligenzniveau. Nach Schätzungen (Froster-Iskenius et al. 1984) sind mehr als zwei Drittel der Marker-X-Patienten nicht in Heimen untergebracht und entgehen damit meist der Statistik, wodurch die widersprüchlichen Ergebnisse erklärt werden könnten.

6.5.8. Frequenz des fragilen X

Die Anzahl der Zellen mit dem fragilen X aus den insgesamt ausgewerteten Zellen in der vorliegenden Studie reicht von 3 bis 53 Prozent. Eine ähnlich breite Streuung wird auch von anderen Autoren beobachtet. Bei Vekeman et al. (1983) und Lieber et al. (1985) liegt die Häufigkeit der positiven Zellen zwischen 1,5 und 56 Prozent. Allerdings ist die durchschnittliche Frequenz der darstellbaren Marker-X-Chromosomen mit 20 bis 30 Prozent deutlich höher als in dieser Studie. Hier wurde eine mittlere Frequenz von 12 Prozent gefunden. Ein Grund für die Abweichung mag darin liegen, daß die fra-X-Auswertung an G-Banden-Präparaten durchgeführt wurde und nicht - wie bei vielen der publizierten Untersuchungen - an konventionell gefärbtem Material. Brüche von anderen C-Chromosomen wurden somit in dieser Studie keinesfalls mitgezählt.

6.6. Zusammenfassung der Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde unter 173 geistig behinderten Patienten, die in einem Heim untergebracht sind, bei 16 Patienten das Martin-Bell-Syndrom festgestellt. Die Häufigkeit mit 9,2 Prozent liegt im Vergleich zu zytogenetischen, nicht jedoch klinisch vor-ausgewählten Reihenuntersuchungen relativ hoch. Daher dürfte die Zahl der nicht-erkannten Patienten mit Martin-Bell-Syndrom gering sein.

Die zugrundegelegten Auswahlkriterien können somit als typische Merkmale des Krankheitsbildes angesehen werden. Folgende Kriterien wurden bei der Auswahl angewandt:

1. Ausschluß körperlicher Mißbildungen oder gröberer neurologischer Störungen
2. akromegaler Phänotyp oder zumindest einzelne akromegale Merkmale wie große Ohren und langes, kantiges Kinn
3. Sprachmuster mit Wiederholungen und Wechsel im Sprachtempo

Die klassische Trias: geistige Behinderung, Makroorchismus und akromegaler Phänotyp fand sich nur bei etwas über der Hälfte der Patienten. Der Makroorchismus - nur bei 69 Prozent der Martin-Bell-Patienten vorhanden - scheint ebenfalls ein Merkmal des Martin-Bell-Syndroms zu sein, das ähnlich variabel ist wie alle anderen Symptome.

Die Sprachstörung gehört nicht zu den erwähnten Hauptsymptomen, sie ist auch nicht spezifisch für das Martin-Bell-Syndrom, tritt aber sehr konstant unter den Marker-X-Patienten auf und kann damit hilfreich bei der Diagnosestellung sein.

Beim Vergleich der Geschwister zweier Familien kann nicht sicher festgestellt werden, inwieweit im Ausprägungsgrad des klinischen Bildes intrafamiliäre Ähnlichkeiten bestehen. Es scheint aber auch hier eine große Variabilität in der Manifestation der Symptome zu geben.

Die bei den untersuchten Patienten gefundenen und beschriebenen Merkmale stehen überwiegend im Einklang mit den Angaben der zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema. Auf Abweichungen bei zwei Merkmalen soll aber doch kurz hingewiesen werden. Die Mehrzahl der in dieser Studie untersuchten Martin-Bell-Patienten sind in der Körpergröße als eher klein einzustufen, während sie von den meisten anderen Autoren als groß beschrieben werden. Andererseits wird - im Vergleich zu den wenigen Einzelfällen in einigen Untersuchungen - eine relativ große Zahl von Probanden mit vergrößertem Kopfumfang (über der 90er Perzentile) gefunden. Am wahrscheinlichsten ist dies auf die homogene Abstammung (bayerisch-schwäbisch) der meisten der in Ursberg betreuten Patienten zurückzuführen.

Die Frequenz des fragilen X zeigt weder mit dem Ausprägungsgrad des Phänotyps noch mit dem Intelligenzquotienten einen deutlichen Zusammenhang. Ebenso nimmt die Zahl der darstellbaren Marker-X-Chromosomen mit dem Alter nicht signifikant ab (im Gegensatz zu Beobachtungen einiger anderer Autoren). Um Zusammenhänge wirklich klären zu können und zufällige Fehler möglichst gering zu halten, müßte aber eine größere Zahl von Patienten untersucht werden.

7. Genetische Familienberatung (sporadische Fälle)

Die verbesserte Erkennung von Erbkrankheiten in den letzten Jahrzehnten und die Zunahme des öffentlichen Bewußtseins für diese Krankheiten erklären unter anderem die steigende Inanspruchnahme von genetischen Beratungsstellen. Mit der Kenntnis von Ursachen erblicher Krankheiten wächst auch die Möglichkeit eines therapeutischen Ansatzes. Dies gilt insbesondere für Stoffwechselstörungen, denen ein Enzymdefekt zugrundeliegt. So ist es heute möglich, mittels eines Screening-Tests für Phenylketonurie betroffene Neugeborene zu erfassen und mit Hilfe einer Diät die Auswirkung des genetischen Defekts zu verhindern. Ähnliches gilt auch für andere Stoffwechselstörungen. Damit kann durch eine gut durchgeführte Beratung dem Einzelnen - neben der sozio-ökonomischen Bedeutung für die Gesellschaft, da Aufwendungen für Heimunterbringung entfallen - erhebliches Leid erspart werden.

Solche therapeutischen Möglichkeiten gibt es aber nur für wenige Erbkrankheiten. In den meisten Fällen kann bisher nur durch präventive Maßnahmen (Familienplanung) geholfen werden. Der häufigste Grund, eine genetische Familienberatung aufzusuchen, sind geistiger Entwicklungsrückstand oder Fehlbildungen beim ersten Kind oder in der Verwandtschaft des Ehepaares (Murken, Cleve 1979). Zunächst muß geklärt werden, ob wirklich ein genetisch bedingtes Risiko vorhanden ist oder ob teratogene Faktoren die Ursache waren.

Etwa zwei Prozent aller Neugeborenen haben ein genetisch bedingtes Leiden. Das wichtigste Instrument der klassischen Humangenetik ist eine gründliche Familienanamnese mit genauer Erstellung eines Stammbaums. Er allein gibt oft schon den nötigen Hinweis, ob und welche Art von Erbgang vorliegt.

Etwa zwei bis drei Prozent der Bevölkerung leiden an Schwachsinn (IQ unter 70). Von den vielen Faktoren, die zu einer Einschränkung der geistigen Entwicklung führen können, ist die genetische Störung, die dem Martin-Bell-Syndrom zugrun-

de liegt, nach der Trisomie 21 eine der wichtigsten Einzelursachen. Auf Grund seiner großen Häufigkeit - geschätzt werden vier bis fünf auf zehntausend Geburten (Turner, Jacobs 1983) - rückt das Martin-Bell-Syndrom in den Blickpunkt genetischer Beratungsstellen.

Durch die vielen Reihenuntersuchungen der letzten Jahre ist es möglich, dieses Krankheitsbild hinsichtlich seines Phänotyps genauer zu erfassen und abzugrenzen. Ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen des Martin-Bell-Syndroms ergibt sich aus der Familienanamnese. In vielen Fällen liegt ein familiär auftretender Schwachsinn mit X-chromosomalem Erbgang vor. Wichtigste Merkmale der geschlechtsgebundenen Vererbung sind:

1. Die Mütter sind heterozygote, klinisch gesunde Konduktorinnen.
2. Ihre Söhne erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent.
3. Väter können die Krankheit nicht auf die Söhne übertragen.

Beim Martin-Bell-Syndrom finden sich allerdings neben den klinisch gesunden auch behinderte heterozygote Frauen mit Martin-Bell-Syndrom, die aber meist leichter erkrankt sind als männliche "Hemi"-zygote. Dieser Umstand ist bei der Beratung zu berücksichtigen. Andererseits wird über Männer berichtet, die trotz nachweisbarem fragilen X nicht geistig behindert sind und solche, bei denen zwar kein Marker-X-Chromosom nachweisbar ist, die aber die Anlage an spätere Generationen weitergegeben haben. Nach Analyse der Daten von etwa 200 Familien (Sherman et al. 1985) scheint bei nur 79 Prozent der hemizygoten Männer und 35 Prozent der heterozygoten Frauen eine Penetranz der geistigen Behinderung zu bestehen. Von mehreren Autoren (Pembrey et al. 1984, Winter et al. 1985, Sherman et al. 1985, Vogel et al. 1985) werden mögliche Faktoren diskutiert, die die Penetranz beeinflussen können: insbesondere wird spekuliert, daß in nicht manifesten Hemizygoten eine unvollständige Mutation bzw. nur eine von zwei nötigen Mutationen (Prämutation) vorliegen könnte.

Das Risiko für eine heterozygote Mutter, ein behindertes Kind zu bekommen, ist nicht einheitlich, sondern entsprechend ihrer eigenen Intelligenz lassen sich zwei Kategorien unterscheiden (Sherman et al. 1985): Der Sohn einer leicht geistig retardierten Mutter wird in der Hälfte der Fälle behindert sein, die Tochter in etwa 25 Prozent der Fälle. Bei einer gesunden Konduktorin als Mutter ist das Risiko deutlich geringer: nur in 38 Prozent wird der Sohn und in 16 Prozent die Tochter betroffen sein.

Diese Befunde deuten an, wie erheblich sich das Martin-Bell-Syndrom von anderen Krankheitsbildern mit X-chromosomalem Erbgang unterscheidet. Da betroffene Männer und auch schwerer behinderte Frauen meist keine Kinder haben und das Marker-X-Chromosom nicht weitergeben, wird eine hohe Mutationsrate, die im Gleichgewicht mit der Selektion steht, vermutet. Einige Autoren aber (Mayer et al. 1985, Vogel et al. 1985) sehen die Ursache für die weite Verbreitung des Syndroms mehr in der großen Fertilität der nicht schwer behinderten heterozygoten Frauen und der gesunden Hemizygoten, während die Ergebnisse der Untersuchungen von Fryns et al. (1984), Schinzel et al. (1985) und Sherman et al. (1985) eine hohe Rate von Mutationen vermuten lassen, die ausschließlich in den Spermien stattfinden. Dementsprechend müßten alle Mütter sporadischer Fälle mit Martin-Bell-Syndrom heterozygot sein. Für einen gesunden Bruder eines Betroffenen wird ein Risiko von 17 Prozent, für eine gesunde Schwester ein Risiko von 30 Prozent geschätzt, ebenfalls Träger des Marker-X-Chromosoms zu sein.

Damit wird deutlich, wie schwer kalkulierbar das Risiko für eine Behinderung bei Nachkommen von Familien mit Martin-Bell-Syndrom ist. Schon die Diagnosestellung wird durch die nicht immer eindeutigen Ergebnisse der Stammbaumuntersuchungen und der stark variierenden Expressivität im Phänotyp erschwert. Das bisher schwerwiegendste diagnostische Kriterium ist der zytogenetische Befund. In den letzten Jahren wurde die Methodik so verbessert, daß unter geeigneten Kulturbedingungen die Diagnosestellung erheblich erleichtert wurde. Schwierig ist sie hingegen bei älteren Heterozygoten.

Bei nicht nachweisbarem Marker-X-Chromosom kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß es sich um eine Konduktorin handelt. Nur etwa die Hälfte der heterozygoten Frauen kann an Hand der geistigen Behinderung oder des fragilen X diagnostiziert werden (Fryns et al. 1984).

Die pränatale Diagnostik durch Untersuchung von Fruchtwasserzellen ist ein Bereich der klinischen Genetik, der sich in den letzten Jahren überaus stark entwickelt hat. Ihre Anwendung bezüglich des Martin-Bell-Syndroms ist theoretisch möglich, doch muß zunächst geklärt werden, ob das fra X unter Nichtbehinderten in einer ähnlichen Häufigkeit auftritt. In einer Arbeit von Silverman et al. (1983) wird untersucht, ob eine enge Verbindung zwischen dem fragilen X und der geistigen Behinderung besteht. Die Zusammenstellung der Ergebnisse mehrerer Autoren - darunter eine Studie von Sutherland (1982) bei 522 Neugeborenen - scheint einen klaren Zusammenhang zu bestätigen.

Eine Voraussetzung für die Anwendung der pränatalen Diagnostik beim Martin-Bell-Syndrom ist die Möglichkeit, das fragile X in anderen Zellen als nur in den Lymphozyten der betroffenen Männer nachzuweisen. Erst bestimmte technische Veränderungen in der Herstellung der Chromosomenpräparate ermöglichten Jacky und Dill (1980), erstmals das fragile X auch in Fibroblasten nachzuweisen. 1981 gelang dann Wisniewski et al., das Marker-X-Chromosom in einer Amniozytenkultur nachzuweisen. Die mittlere Frequenz des fragilen X, sowohl in den Fibroblasten als auch in den Amnionzellen, ist erheblich geringer als in den Lymphozyten. Aber nicht immer gelingt der Nachweis überhaupt (Schmidt 1983). Um falsch negative Ergebnisse möglichst gering zu halten, wird von Jenkins et al. (1985) vorgeschlagen, eine Kombination von zwei verschiedenen erprobten Techniken zur Herstellung der Chromosomenpräparate bei der pränatalen Diagnostik zu verwenden. Entsprechend schwieriger gestaltet sich die Darstellung des fragilen X in weiblichen Amnionzellen. In diesem Zusammenhang kann die Anwendung der neuen DNA-Technologie mit Analyse des Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus (RELP) hilfreich sein (Brown et al. 1985).

Allerdings scheint nach den Ergebnissen von Warren et al. (1985) die genetische Verbindung zwischen der fragilen Stelle und den Genen von Faktor IX nicht so eng zu sein, wie teilweise vermutet wird.

Der Nachweis der fragilen Stelle auf dem X-Chromosom bei weiblichen Feten ermöglicht keine definitive Aussage über eine geistige Behinderung. Ein genügend eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Klinik und der Frequenz des fragilen X konnte nicht festgestellt werden, der dann eine Prognose über die künftige Entwicklung des Kindes stellen könnte.

Unsicherheit in der Beratung betroffener Familien schafft die von vielen Autoren beschriebene Variabilität in der Expressivität des die Krankheit verursachenden Gens. Problematisch sind auch die nach konventioneller Präparation beobachteten spontan fra-X-positiven Amnionzellen, ein Artefakt der Gewebekultur. Shapiro und Wilmot (1985) berichteten über fünf Fälle, bei denen in Amniozytenkulturen bei einer oder mehreren Zellen das fragile X nachgewiesen werden konnte, obwohl postnatal die Chromosomenanalyse diese Diagnose nicht bestätigen konnte.

Die Fruchtwasser-Zellen-Diagnostik kann in nur wenigen Laboratorien durchgeführt werden, die über spezielle Erfahrung in der Darstellung des fragilen X in Amnionzellen verfügen. Wegen der Problematik der prognostischen Aussage für das Kind - zusammen mit den noch bestehenden technischen Problemen - ist die pränatale Diagnostik durch Amniozentese momentan noch im Erprobungsstadium. Weitere Untersuchungen werden über die generelle Anwendbarkeit dieser Methode entscheiden.

Einen etwas anderen Weg beschritten Webb et al. (1983), die unter Anwendung der Fetoskopie Blut von zwei männlichen Risikofeten gewannen. Beide zeigten die typische fragile Stelle auf dem X-Chromosom. Die Schwangerschaft wurde abgebrochen und die Diagnose an Hand fetaler Gewebeuntersuchung bestätigt.

8. Zusammenfassung

Das Martin-Bell-Syndrom ist eine der wichtigsten Formen des X-chromosomal vererbten Schwachsinnns und läßt sich klinisch durch akromegalen Phänotyp und Makroorchismus, zytoogenetisch durch eine fragile Stelle am X-Chromosom kurz beschreiben.

In der vorliegenden Arbeit wurden die einschlägigen Veröffentlichungen der letzten Jahre über das Martin-Bell-Syndrom studiert und eine Zusammenfassung der wichtigsten Daten über klinisches Erscheinungsbild, Ätiologie und Vererbungsmodus erarbeitet. Somit ließ sich ein Kriterienkatalog erstellen, der bei der Auswahl eigener Probanden sinnvoll angewendet werden konnte:

1. Ausschluß zusätzlicher schwerer körperlicher Behinderungen
2. akromegaler Phänotyp
3. spezielles Sprachmuster
4. Familienanamnese geistiger Behinderung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 173 schwachsinnige männliche Patienten eines Zentrums integraler Betreuung klinisch untersucht. Es fanden sich 26 Patienten, die eines oder mehrere der oben genannten Merkmale aufwiesen. Die zytoogenetische Untersuchung (durchgeführt im Chromosomenlabor der Universitäts-Kinderklinik München) konnte bei 16 der 26 Patienten die Diagnose Martin-Bell-Syndrom bestätigen. Werden diese nach den genannten Kriterien ausgewählten Patienten der Häufigkeitsrechnung zugrundegelegt, liegt die Frequenz des Martin-Bell-Syndroms unter den männlichen Patienten dieses Behinderten-Zentrums bei 9,2 Prozent, wobei zu berücksichtigen ist, daß untypische Träger des Marker-X-Chromosoms nicht erfaßt wurden. Soweit es möglich war, wurde eine genaue Familienanamnese erhoben. Es konnte jedoch nur bei fünf der sechzehn Patienten ein Hinweis auf familiäre Belastung gefunden werden. Wie aber andere Studien belegen, scheinen sporadische Fälle eher seltener zu sein.

Im Folgenden werden die Beobachtungen am Erscheinungsbild des Syndroms zusammengefaßt, die anhand von Untersuchungen der 16 Patienten (Martin-Bell-Syndrom positiv) gemacht wurden.

Die Schwerpunkte der Untersuchung lagen bei der Somatometrie (Körpergröße, Armlänge, Handlänge, Kopfumfang und Ohrenlänge), der Orchidometrie und einer neurologischen Funktionsprüfung. Besonderes Augenmerk galt auch der Sprachstruktur der Patienten.

Schon bei der bloßen Inspektion fallen die typischen Merkmale des Gesichts auf: längliche Gesichtsform, hohe Stirn und eckiges, manchmal vorspringendes Kinn. Zusammen mit der Ohrvergrößerung sind diese Merkmale für das akromegale Aussehen der Patienten verantwortlich. Die Vergrößerung der Ohren (bei 12 der 16 Patienten) kann - da sie meist sehr augenfällig ist - zum diagnostisch wertvollsten Merkmal werden. Drei Viertel der 16 Patienten zeigen diesen akromegalen Phänotyp, die anderen dagegen weisen lediglich eines der Symptome auf oder haben eine auffällige Sprache oder können anhand der Familienanamnese diagnostiziert werden.

Die Körpergröße von fast allen Martin-Bell-Patienten liegt im unteren Bereich der Normosomie und weicht damit zum Teil erheblich von der Durchschnittsgröße in der männlichen Bevölkerung ab. Die Körperproportionen erscheinen verändert, was durch die Armlängen-Messung verifiziert werden kann. 9 der 15 Untersuchten hatten im Vergleich zur Körpergröße lange Arme. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu denen einiger Autoren, die keine Besonderheiten im Körperbau ihrer Probanden fanden.

Die Messungen des Kopfumfanges ergaben bei zehn Probanden einen unauffälligen Wert, während er bei sechs Probanden deutlich über dem Normbereich lag. In der Literatur dagegen wird lediglich in Einzelfällen über einen vergrößerten Kopfumfang berichtet.

Makroorchismus, der früher als obligates Merkmal des Martin-Bell-Syndroms galt, war bei 11 der 16 Untersuchten vorhanden. Er ist als einzige Veränderung an den Genitalorganen zu finden.

Die neurologische Untersuchung blieb ohne wesentlichen Befund - mit Ausnahme eines Patienten, bei dem ein Anfallsleiden besteht.

Die Behinderten sind meist nicht in der Lage, ganze Sätze zu bilden. Als typisch können die oft salvenartig auftretenden Wiederholungen von Wörtern und die Besonderheit des Sprachrhythmus angesehen werden. Diese Form der Sprachstörung ist bei 11 der 16 Probanden zu finden; sie tritt unter den anderen Behinderten des Behindertenzentrums weitaus seltener auf und kann als charakteristisches Symptom des Martin-Bell-Syndroms angesehen werden.

Zusätzlich wurde bei 11 der 16 Patienten ein Intelligenz-Test durchgeführt. Während bei einem getesteten Probanden der IQ über 50 lag, wurde bei neun Probanden ein IQ im unteren Bereich der Imbezillität festgestellt.

Eine Zusammenfassung der gesamten Daten kann Tabelle 7 entnommen werden.

Es wurde versucht, eine Beziehung zwischen der Frequenz des fragilen X und der Intelligenz bzw. dem Alter des Patienten herzustellen. Es ließ sich aber keine Korrelation nachweisen.

Mit Ausnahme der Körpermaße und des Kopfumfangs stehen die bei diesen Patienten gefundenen Merkmale überwiegend im Einklang mit den Angaben aus zahlreichen Veröffentlichungen.

Allein aufgrund des klinischen Bildes konnte bei 16 der 26 Patienten das Martin-Bell-Syndrom diagnostiziert und zytogenetisch bestätigt werden. Der klinischen Untersuchung kommt damit gegenüber der differenzierten labor-chemischen Diagnostik eine wesentliche Rolle zu. Durch Anwendung erar-

beiteter Kriterien kann eine Gruppe mental retardierter Patienten, die einer zytogenetischen Untersuchung zugeführt werden sollen, sinnvoll eingegrenzt werden.

Therapeutische Hilfe gibt es nur ansatzweise; das Hauptgewicht liegt vielmehr bei der genetischen Familienberatung und der inzwischen möglichen Fruchtwasser-Untersuchung zum Nachweis des Marker-X-Chromosoms. Der geschlechtsgebundene Erbgang des Krankheitsbildes mit den Besonderheiten einer möglichen leichten geistigen Behinderung bei heterozygoten Frauen und stark variierender Expressivität bei Hemizygoten wirft aber noch viele Fragen auf.

Tabelle 7: Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Daten

	Alter	Familien- anamnese	Facies	lange Ohren	lange Arme	Körper- größe < 170	MO	Epil.	typ. Sprache	Laute einz. Wörter	Intelligenzquotient < 30 < 50 < 50		frax
Pat. 1	64	+	-	+	nb	+	-	-	+	+	nb		10
Pat. 2	58		+	+	+	+	+	-		+			8
Pat. 3	27		+	+	+	-	+	-	+	+			27
Pat. 4	27	+	+	-	+	+	-	-		+			5
Pat. 5	26		+	-	-	+	-	-		+			3
Pat. 6	23	+	+	-	-	-	+	-	-	+			5
Pat. 7	59	+	+	+	+	-	+	-	+	-			6
Pat. 8	33	-	+	+	+	-	-	+	+			+	6
Pat. 9	34	-	+	+	+	-	+	-	+		+		8
Pat. 10	45	-	-	+	-	+	+	-	+	+			8
Pat. 11	53	-	+	+	+	+	+	-	+	+			3
Pat. 12	53	+	-	+	+	+	+	-	+	nb			18
Pat. 13	23	+	+	+	-	+	-	-	-	+			46
Pat. 14	48	-	+	+	-	-	+	-	+	nb			21
Pat. 15	31	-	+	-	+	+	+	-	+	nb			31
Pat. 16	45	-	+	+	-	-	+	-	+	nb			53
Gesamt:	16	6	13	12	9/15	9	11	1	11	3	9/11	1/11	1/11

nb = nicht bestimmt

MO = Makroorchismus

Literaturverzeichnis

- Allan, W.H., Herndon, C.N., Dudley, F.S.: Some Examples of the Inheritance of Mental Deficiency: Apparent Idiocy and Microcephaly. Am.J.Ment.Defic. (1944) 48, 325-344
- Arakaki, D.T., Sparkes, R.S.: Microtechnique for Culturing Leucocytes from Whole Blood. Cytogenetics (1963) 2, 57
- Atkin, J.F., Fleitz, K., Patil, S., Smith, W.: A New X-linked Mental Retardation Syndrome. Am.J.Med.Genet. (1985) 21, 697-705
- Barbi, F. Steinbach, P.: Letter to the Editor: Fragile X and Martin-Bell-Syndrome: New Source of Information. Am.J.Med.Genet. (1985) 22, 415-416
- Berry, S.: Annotation: X-linked Mental Retardation. Archives of Disease in Childhood (1981) 56, 410-411
- Bleuler, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, neubearbeitete Auflage von Manfred Bleuler, Berlin/Heidelberg/New York 14 1979
- Brondum-Nielsen, K., Tommerup, N., Poulsen, H., Mikkelsen, M.: X-Linked Mental Retardation with Fragile X. A Pedigree Showing Transmission by Apparently Unaffected Males and Partial Expression in Female Carriers. Hum.Genet. (1981) 59, 23-25
- Brondum-Nielsen, K., Tommerup, N., Poulsen, H., Mikkelsen, M.: Short Communications: Apparent Homozygosity for the Fragile Site at Xq 28 in a Normal Female. Hum.Genet. (1982) 61, 60-62
- Brondum-Nielsen, K., Tommerup, N., Poulsen, H., Jacobsen, P., Beck, B., Mikkelsen, M.: Carrier Detection and X-Inactivation Studies in the Fragile X Syndrome. Hum.Genet. (1983) 64, 240-245
- Brondum-Nielsen, K., Tommerup, N.: Cytogenetic Investigations in Mentally Retarded and Normal Males from 14 Families with the Fragile Site at Xq 28. Hum.Genet. (1984) 66, 225-229
- Brookwell, R., Daniel, A., Turner, G., Fishburn, J.: The Fragile X (q 27) form of X-Linked Mental Retardation: FUDR as an Inducing Agent for Fra X (q 27) Expression in Lymphocytes, Fibroblasts and amniocytes. Am.J.Med.Genet. (1982) 13, 139-148
- Brookwell, R., Turner, G.: High Resolution Banding and the Locus of the Xq Fragile Site. Hum.Genet. (1983) 63, 77
- Brown, W.T., Friedman, E., Jenkins, E.C., Brooks, J., Wisniewski, K., Raguthu, S., French, J.H.: Association of Fragile X Syndrome with Autism. Lancet (1982) Jan. 9

- Brown, W.T., Jenkins, E.C., Friedman, E., Brooks, J., Cohen, I.L., Duncan, C., Hill, A.L., Malik, M.N., Morris, V., Wolf, E., Wisniewski, K., French, J.H.: Folic acid therapy in the fragile X syndrome. *Am.J.Med.Genet.* (1984) 17, 289-297
- Brown, W.T., Gross, A.C., Chan, C.B., Jenkins, E.C.: Genetic linkage heterogeneity in the fragile X syndrome. *Hum.Genet.* (1985) 71, 11-18
- Brown, W.T., Gross, A., Chan, C., Jenkins, E.C., Cohen, I.: Genetic heterogeneity in fragile X syndrome: evidence from RFLP linkage analysis and clinical expression. *Am.J.Hum.Genet.* (1985) 37/Nr. 4, Suppl. A 189 (560), 6,7
- Bryant, E.M., Martin, G.M., Hoehn, H.: Fragile X expression studied by clonal analysis and somatic cell hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* (1983) 35, 223-225
- Cantu, J.M., Scaglia, H.E., Medina, M., Gonzales-Diddi, M., Morato, T., Moreno, M.E., Perez-Palacios, G.: Inherited congenital normofunctional testicular Hyperplasia and mental deficiency. *Hum.Genet.* (1976) 33, 23-33
- Cantu, J.M., Scaglia, H.E., Gonzales-Diddi, M., Hernandez-Jauregui, P., Morato, T., Moreno, M.E., Giner, J., Alcantar, A., Herrera, A., Perez-Palacios, G.: Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum.Genet.* (1978) 41, 331-339
- Cantu, E.S., Jacobs, P.A.: Fragile X expression: Relationship to the cell cycle. *Hum.Genet.* (1984) 67, 99-102
- Choo, K.H., George, D., Filby, G., Halliday, J.L., Leversha, M., Webb, G., Danks, C.M.: Linkage analysis of X-linked mental retardation with and without fragile x using factor IX gene probe. *Lancet* (1984) Aug. 11
- Chudley, A.E., Knoll, J., Gerrard, J.W., Shepel, L., McGahey, E., Anderson, J.: Fragile (X) X-linked mental retardation I: Relationship between age and intelligence and the frequency of expression of fragile (X) (q 28). *Am.J.Med.Genet.* (1983) 14, 699-712
- Dakar, M.G., Chidiac, P., Fear, C.N., Berry, A.C.: Fragile X in a normal male: a cautionary tale. *Lancet* (1981) I : 780
- Davies, K.E., Mattei, M.G., Mattei, J.F., Veenema, H., McGlade, S., Harper, K., Tommerup, N., Nielsen, K.B., Mikkelsen, M., Beighton, P., Drayna, D., White, R., Pembrey, M.E.: Linkage studies of X-linked mental retardation: High frequency of recombination in the telomeric region of the human X chromosome. *Hum.Genet.* (1985) 70, 249-255
- Dunn, H.G., Renpenning, H., Gerrard, J.W., Miller, J.R., Tabata, T., Federoff, S.: Mental Retardation as a sex-linked defect. *Am.J.Ment.Defic.* (1963) 67, 827-848

- Escalante, J.A., Grunspun, H., Trota-Pessoa, O.: Severe sex-linked mental retardation. *J.Genet.Hum.* (1971) 19, 137-140
- Filippi, G.K., Rinaldi, A., Archidiacono, N., Rocchi, M., Balazs, I., Siniscalco, M.: Brief report: Linkage between G6PD and fragile X Syndrome. *Am.J.Med.Genet.* (1983) 15, 113-119
- Fishburn, J., Turner, G., Daniel, A., Brookwell, R.: The diagnosis and frequency of X-linked conditions in a cohort of moderately retarded males with affected brothers. *Am.J.Med.Genet.* (1983) 14, 713-724
- Fonatsch, Ch.: Frequency of fragile X chromosomes in blood cultured early or after storage. *Lancet* (1981) Feb. 28
- Forster-Gibson, C.J., Mulligan, L.M., Simpson, N.E., White, B.N., Holden, J.J.A.: Potential use of restriction fragment length polymorphism in prenatal diagnosis of the fragile X syndrome in eleven families. *Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts* (1985), Annual Meeting, Vol. 37, Numb. 4, July 1985, Suppl. A 217 (644) 8.5
- Froster-Iskenius, U., Schwinger, E., Weigert, M., Fonatsch, Ch.: Replication pattern in XXY cells with fra X. *Hum.Genet.* (1982) 60, 278-280
- Froster-Iskenius, U., Felsch, G., Schirren, C., Schwinger, E.: Screening for fra X (q) in a population of mentally retarded males. *Hum.Genet.* (1983) 63, 153-157
- Froster-Iskenius, U., Schwinger, E.: Das Marker-X-Syndrom: Klinik und Genetik. Stuttgart 1984
- Froster-Iskenius, U., Schulze, A., Schwinger, E.: Transmission of the marker X syndrome trait by unaffected males: Conclusions from studies of large families. *Hum.Genet.* (1984) 67, 419-427
- Fryns, J.P., van den Berghe, H.: X-Linked mental retardation and fragile (Xq27) site. *Clin.Genet.* (1983) 23, 203-206
- Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Kubien, E., Petit, P., Haspelslagh, M., Lindemans, L., van den Berghe, H.: XY/XXY mosaicism and fragile X syndrome. *Ann.Génét.* (1983) 26, 251-253
- Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Wolfs, I., van den Berghe, H.: Klinefelter syndrome and two fragile X chromosomes. *Hum.Genet.* (1984) 26, 445-447
- Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Kubien, E., van den Berghe, H.: Cytogenetic findings in moderate and severe mental retardation: A study of an institutionalized population of 1991 patients. *Acta Paed. Scand., Suppl.* 313, Leuven 1984
- Fryns, J.P., Jacobs, J., Kleczkowska, A., van den Berghe, H.: The psychological profile of the fragile X syndrome. *Clin.Genet.* (1984) 20, 131-134
- Fryns, J.P.: The fragile X syndrome: A study of 83 families. *Clin.Genet.* (1984) 26, 497-528

- Fuhrmann, W., Vogel, F.: Genetische Familienberatung. Ein Leit-faden für Studenten und Ärzte. Berlin/Heidelberg/New York 1982
- Gardner, R.J.M., Smart, R.D., Cornell, J.M., Merckel, L.M., Beighton, P.: The fragile X chromosome in a large Indian kindred. Clin.Genet. (1983) 23, 311-317
- Gardner, R.J.M.: Letter to the editor: Fragile X males with normal intelligence? And if so, why? Am.J.Med.Genet. (1984) 17, 853-855
- Gardner, R.J.M.: Letter to the editor: Fragile X 'homocycosity' due to somatic crossing-over? Hum.Genet. (1984) 66, 100
- Gardner, G.B., Wenger, Sh.L., Steele, M.W.: In vitro reversal of fragile X expression by exogenous thymidine. Clin.Genet. (1984) 25, 135-139
- Gillberg, Ch., Wahlström, J., Hagberg, B.: Infantile autism and Rett's syndrome: Common chromosomal denominator. Lancet (1984) Nov. 10
- Giraud, F., Ayme, S., Mattei, J.F., Mattei, M.G.: Constitutional chromosomal breakage. Hum.Genet. (1976) 34, 125-136
- Glover, Th.W., Howard-Peebles, P.N.: Brief communication: The combined effects of FUDR addition and methionine depletion on the X-chromosome fragile site. Am.J.Hum.Genet. (1983) 35, 117-122
- Gruhle, H.W., Jung, R., Mayer-Gross, W., Müller, B.: Psychiatrie der Gegenwart. Forschung und Praxis. Band I/IA. Berlin/Heidelberg/New York 1967
- Gustavson, K.-H., Holmgren, G., Blomqvist, H., Mikkelsen, M., Nordenson, I., Poulsen, H., Tommerup, N.: Familial X-linked mental retardation and fragile X chromosomes in two Swedish families. Clin.Genet. (1981) 19, 101-110
- Harrison, Ch.J., Jack, E.M., Allen, T.D., Harris, R.: The fragile X: A scanning electron microscope study. J.Med.Genet. (1983) 20, 286-285
- Hecht, J.T., Scott, Ch.I., Buttler, I.J., Moore, Ch.M.: X-Linked mental retardation with fragile site band Xq2800. Lancet (1983) April 30
- Hecht, J.T., Jacky, P.B., Sutherland, G.R.: The fragile X chromosome: Current methods. Am.J.Med.Genet. (1982) 11, 489-495
- Herbst, D.S., Dunn, H.G., Dill, F.J., Kalousek, Krywaniuk, L.W.: Further delineation of X-linked mental retardation. Hum. Genet. (1981) 58, 366-372
- Howard-Peebles, P.N., Stoddard, G.R., Mims, M.G.: Familial X-linked mental retardation, verbal disability and marker X chromosomes. Am.J.Hum.Genet. (1979) 31, 214-222
- Howard-Peebles, P.N., Stoddard, G.R.: X-Linked mental retardation with macro-orchidism and marker X chromosomes. Hum. Genet. (1979) 50, 247-251

- Howard-Peebles, P.N., Stoddard, G.R.: Familial X-linked mental retardation with a marker X chromosome and its relationship to macro-orchidism. *Clin.Genet.* (1980) 17, 125-128
- Howard-Peebles, P.N., Pryor, J.C.: Fragile sites in human chromosomes I. The effect of methionine on the Xq fragile site. *Clin.Genet.* (1981) 19, 228-232
- Howard-Peebles, P.N.: Letter to the editor: Marker X syndrome. *Am.J.Med.Genet.* (1983) 14, 407-408
- Howard-Peebles, P.N., Finley, W.H.: Screening of mentally retarded males for macro-orchidism and the fragile X chromosome. *Am.J.Med.Genet.* (1983) 15, 631-635
- Huber, G.: *Psychiatrie: Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte.* Stuttgart/New York 1974
- Hunter, A.G.W., MacDonald, J., Evans, J.A.: Absence of the fragile X in a group of patients with idiopathic mental retardation. *J.Med.Genet.* (1983) 20, 314-315
- Jacky, P.B., Dill, F.J.: Short communications: Expression in fibroblast culture of the satellite X chromosome, associated with familial sex-linked mental retardation. *Hum.Genet.* (1980) 53, 267-269
- Jacobs, P.A., Glover, T.W., Mayer, M., Fox, P., Gerrard, J.W., Dunn, H.G., Herbst, D.S.: X-Linked mental retardation: A study of 7 families. *Am.J.Med.Genet.* (1980) 7, 471-489
- Jacobs, P.A., Mayer, M., Matsuura, J., Rhoads, F., Yee, S.C.: A cytogenetic study of a population of mentally retarded males with special reference to the marker X syndrome. *Hum.Genet.* (1983) 63, 139-148
- Jenkins, E.C., Brown, W.T., Brooks, J., Duncan, C.J., Masia, A., Krawczun, M.S.: The prenatal detection of the fragile X chromosome: 3 new cases, lack of detection in Chang medium and summary of world experience. *Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts 1985 Annual Meeting.* Vol 37, Numb. 4, July 1985, Suppl. A 99 (291) 12.83
- Jennings, M., Hall, J.G., Hoehn, H.: Significance of phenotypic and chromosomal abnormalities in X-linked mental retardation (Martin-Bell or Renpenning Syndrome). *Am.J.Med.Genet.* (1980) 7, 417-432
- Kähkönen, M., Leisti, J., Mestermarck, T., Wilska, M.: X-Linked mental retardation with marker X chromosome. *Dubrovnik 1980*
- Kähkönen, M., Leisti, J., Wilska, M., Varonen, S.: Marker X associated mental retardation: A study of 150 retarded males. *Clin.Genet.* (1983) 23, 397-404
- Kaiser-McCaw, B., Hecht, F., Cadien, C.D., Moore, B.C.: Fragile X-linked mental retardation. *Am.J.Med.Genet.* (1980) 7, 503-505
- Karolyi, L. von: *Anthropometrie,* Stuttgart 1971

- Kemper, M.B., Hagerman, R.J., Ahmad, R., Mariner, R., Smith, A.C.M., Berry, R.: Cognitive profiles of fragile X females. *Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts* (1985) Annual Meeting. Vol 37, Numb. 4, July 1985, Suppl. A 62 (179) 19.23
- Kinnell, H.G., Banu, S.P.: Institutional prevalence of fragile X syndrome. *Lancet* (1983) Dec. 17
- Kollmann, A.: *Biologie: Einführung in die Genetik: Grundlagen und einfache Experimente. Studienbücher. Frankfurt/Berlin/München* 21979
- Krawczun, M.S., Jenkins, E.C., Brown, W.T.: Analysis of the fragile X chromosome: Localization and detection of the fragile site in high resolution preparations. *Hum.Genet.* (1985) 69, 209-211
- Kull, U., Knodel, H.: *Genetik und Molekularbiologie: Mit Humangenetik und angewandter Genetik. Band 1. Stuttgart* 21980
- Langenbeck, U., Schmiedtke, J., Bertels, I., Hansmann, I., Knüppel, H.: Mean corpuscular hemoglobin is increased in Martin-Bell-Syndrome. *Hum.Genet.* (1984) 66, 365-366
- Largo, R.H., Schinzel, A.: Developmental and behavioral disturbances in boys with the fragile X syndrome. *Eur.J. Ped.* (1984) 141 (Nr. 4)
- Lehrke, R.G.: X-Linked mental retardation and verbal disability. Birth defect: Orig.Art.Ser. 10 (1), New York, The National Foundation 1974
- Lejeune, J., Legrand, N., Lafourcade, J., Rethore, M.-O., Raoul, O., Maunoury, C.: Fragilité du chromosome X et effets de la triméthoprimine. *Ann.Génét.* (1982) 25, Nr. 3 149-151
- Lieber, E., Ehrenpreis, R., Avilez, C., Zaslav, A.L., Spina, F.L.: Clinical findings of 37 patients suspected to have the fragile X syndrome. *Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts* (1985) Annual Meeting. Vol 37, Numb. 4, July 1985 Suppl. A 66 (191)
- Linna, S.-L., Similä, S., Harö, E., Herva, R.: Prevalence of fragile X chromosome. *Lancet* (1984) Jan. 28
- Losowsky, M.S.: Hereditary mental defect showing the pattern of sex influence. *J.ment.Defic.Res.* (1961) 5, 60-62
- Lubs, H.A.: A marker X chromosome. *Am.J.Med.Genet.* (1969) 21, 231-244
- Luckey, D.W., Berry, R., Smith, A.C.M., Thibodeau, S.N.: Genetic linkage between fragile X syndrome and the gene for coagulation factor IX. *Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts* (1985) Annual Meeting. Vol 37, Numb. 4, July 1985 Suppl. A 201 (596)
- Luxenburger, H.: Die Vererbung der psychischen Störung. in: O. Bumke (ed.), *Handbuch der Geisteskrankheiten*, Berlin 1939

- Martin, J.P., Bell, J.: A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J.Neurol.Psychiatr.* (1943) 6, 154-157
- Martin, R., Saller, K.: *Lehrbuch der Anthropologie. Band I.* Stuttgart 31957
- dies., *Lehrbuch der Anthropologie. Band III.* Stuttgart 31962
- Mattel, J.F., Collignon, P., Ayme, S., Giraud, F.: X-Linked mental retardation, growth retardation, deafness and microgenitalism. A second familial report. *Clin.Genet.* (1983) 23, 70-74
- Mayer, M., Abruzzo, M.A., Jacobs, P.A., Yee, S.C.: A cytogenetic study of a population of retarded females with special reference to the fragile X syndrome. *Hum.Genet.* (1985) 69, 206-208
- McKusick, V.: *Mendelian inheritance in Man.* Baltimore 51978
- McLaughlin, J.F., Kriegsmann, E.: Developmental dyspraxia in a family with X-linked mental retardation (Renpenning-Syndrome). *Dev.Med.Child.Neur.* (1980) 22, 84-92
- Moser, A.: *Die langfristige Entwicklung Oligophrener. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Psychiatrie. Band 5.* Berlin/Heidelberg/New York 1971
- Müller, C.: *Lexikon der Psychiatrie,* Berlin/Heidelberg/New York 1973
- Mulligan, L.M., Forster-Gibson, C.J., Holden, J.J.A., Simpson, N.E., White, B.N.: Genetic mapping of the X chromosome Q arm in fragile X syndrome families. *Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts* (1985) Annual Meeting. Vol. 37 Numb. 4, July 1985, Suppl. A 168 (496) 19.70
- Murken, J.-D., Cleve, H.: *Humangenetik.* Stuttgart 21979
- Nielsen, K.B., Tommerup, N., Mikkelsen, M.: Clinical and cytogenetic findings in 26 mentally retarded males with the fragile X. *Clin.Genet.* (1983) 23, 241
- Opitz, J.M., Segal, A.T., Klove, H., Matheus, C., Lehrke, R.C.: X-Linked mental retardation: A study of a large kindred with 20 affected members. *J.Pediat.* (1965) 67, 713-714
- Paul, J., Froster-Iskenius, U., Moje, W., Schwinger, E.: Heterozygous female carriers of the marker X chromosome: IQ estimation and replication status of fra (X) (q). *Hum.Genet.* (1984) 66, 344-346
- Pearson, K., Jaederholm, G.A.: *Mendelism and the problem of mental defect II. On the continuity of mental defect.* London 1914
- Pembrey, M.E., Winter, R.M., Davies, K.E.: A premutation that generates the definitive mutation by recombination explains the inheritance of the Martin Bell syndrome (fragile X). *J.Med.Genet.* (1984) 21, 299
- Pollock, H.M.: Mental disease among mental defectives. *Am. J.Psychiat.* (1944) 101, 361-363

- Proops, R., Mayer, M., Jacobs, P.A.: A study of mental retardation in children in the Island of Hawaii. *Clin.Genet.* (1983) 23, 81-96
- Purrello, M., Stevenson, R.E., Saul, R.A., Mandel, J.L., Siniscalco, M.: The common RFLP detected by probe St14 is located between the loci for the fragile X syndrome and G6PD. *Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts* (1985). Annual Meeting, Vol 37, Numb. 4, July 1985, Suppl. A 171 (505)
- Redlich, F.C., Freedman, D.X.: *Theorie und Praxis der Psychiatrie Band II*, Frankfurt 1974
- Rees, L.W.L.: *Einführung in die Psychiatrie und medizinische Psychologie*. München/Basel 1976
- Renpenning, H., Gerrard, J.W., Zaleski, W.A., Tabata, T.: Familial sex-linked mental retardation. *Can.Med.Assoc.J.* (1962) 87, 954-956
- Ratcliffe, Sh.: Speech and learning disorders in children with sex-chromosome abnormalities. *Dev.Med.Child.Neur.* (1982) 24, 80-84
- Rhoads, F.A., Oglesby, A.C., Mayer, M., Jacobs, P.A.: Marker X syndrome in an oriental family with probable transmission by a normal male. *Am.J.Med.Genet.* (1982) 12, 205-217
- Richards, B.W., Sylvester, P.E., Brooker, C.: Fragile C-linked mental retardation: The Martin-Bell-syndrome. *J.Ment.Defic. Res.* (1981) 25, 253-256
- Rosenblatt, D.S., Dushenes, E.A., Hellstrom, F.V., Golick, M.S., Vekemans, M.J.J., Zeeman, S.F., Andermann, E.: Folic acid blinded trial in identical twins with fragile X syndrome. *Am.J.Hum.Genet.* (1985) 37, 543-552
- Rubvalcaba, R.H.A., Myhre, S.A., Roosen-Runge, E.C., Beckwith, J.B.: X-Linked mental deficiency megalotestes syndrome. *JAMA* (1977) 238, 1646-1650
- Rudelli, R.D., Jenkins, E.C., Wisniewski, K., Moretz, R., Byrne, J., Brown, W.T.: Testicular size in fetal fragile X syndrome. *Lancet* (1983) May 28
- Schmidt, A., Passarge, E.: X-chromosomal erblicher Schwachsinn und brüchige Stelle am X-Chromosom. *DMW* (1981) 106 Jg., Nr. 15.
- ders., Fragile site Xq27 and mental retardation. Clinical and cytogenetic manifestation in heterozygotes and hemizygotes of five kindreds. *Hum.Genet.* (1982) 60, 322-327
- ders., Families with X-linked mental retardation with and without expression of fragile site Xq27. *Clin.Genet.* (1983) 23, 220
- Schinzel, A., Largo, R.H.: The fragile X syndrome (Martin-Bell-Syndrome): Clinical and cytogenetic findings in 16 prepubertal boys and in 4 of their 5 families. *Helv.Paediat. Acta* (1985) 40, 133-152

- Shapiro, L.R., Wilmot, P.L.: Spontaneous fragile X positive amniocytes in routine amniotic fluid cell culture. Am.J.Hum.Genet. Program and Abstracts (1985). Annual Meeting. Vol 37, Numb. 4, July 1985, Suppl. A 226 (671) 8.6
- Sherman, S.L., Morton, N.E., Jacobs, P.A., Turner, G.: The marker X syndrome: a cytogenetic and genetic analysis. Hum.Genet. (1984) 48, 21-37
- Sherman, S.L., Jacobs, P.A., Morton, N.E., Froster-Iskenius, U., Howard-Peebles, P.N., Nielsen, K.B., Partington, M.W., Sutherland, G.R., Turner, G., Watson, M.: Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. Hum.Genet. (1985) 69, 289-299
- Silverman, W., Lubin, R., Jenkins, E.C., Brown, W.T.: The strength of association between fragile X chromosome presence and mental retardation. Clin.Genet. (1983) 23, 436-440
- Soudek, D., Gorzny, N.: Letter to the editors: No 'fragile X' chromosome in normal men. Clin.Genet. (1980) 19, 140-141
- Soudek, D., Emanuel, M.: A fragile X suppressor in the normal human blood? Hum.Genet. (1983) 65, 88-89
- Stengel-Rutkowski, S., Schimanek, P., Wernheimer, A.: Anthropometric definitions of dysmorphic facial signs. Hum.Genet. (1984) 67, 272-295
- Strube, G.: Die Psychologie des 20. Jahrhunderts. Band V. Binet und die Folgen. Zürich 1977
- Sutherland, G.R.: Fragile sites on human chromosomes: Demonstrations of their dependence on the type of tissue culture medium. Science (1977) 197, 265-266
- Sutherland, G.R.: Heritable fragile sites on human chromosomes II. Distribution, phenotypic effects and cytogenetics. Am.J. Hum.Genet. (1979) 31, 136-148
- Sutherland, G.R., Ashford, P.L.C.: X-Linked mental retardation with macroorchidism and the fragile site at Xq27 or 28. Hum.Genet. (1979) 48, 117-120
- Sutherland, G.R., Minton, L.: Heritable fragile sites on human chromosomes. VI Characterization of the fragile site at 12q13. Hum.Genet. (1981) 57, 217-219
- Sutherland, G.R.: Heritable fragile sites on human chromosomes VIII. Preliminary population cytogenetic data on the folic acid sensitive fragile sites. Am.J.Hum.Genet. (1982) 34, 452-458
- Sutherland, G.R.: Routine diagnostic detection of the fragile X. Correspondence. J.Med.Genet. (1984) 21, 74-75
- Thake, A., Todd, J., Bunday, S., Webb, T.: Original articles: Is it possible to make a clinical diagnosis of the fragile X syndrome in a boy? Arch.Dis.Child. (1985) 60, 1001-1007

- Tramer, M.: Lehrbuch der allgemeinen Kinderpsychiatrie.
Basel/Stuttgart 1964
- Tuckerman, E., Webb, T., Bunday, S.E.: Frequency and replication status of the fragile X, fra (X) (q27-28), in a pair of monozygotic twins of markedly differing intelligence. *J.Med.Genet.* (1985) 22, 85-91
- Turner, G., English, B., Lindsay, D.G., Turner, B.: X-Linked mental retardation without physical abnormality (Rennpennings's Syndrome) in sibs in an institution. *J.Med.Genet.* (1972) 9, 324-330
- Turner, G., Turner, B.: X-Linked mental retardation. *J.Med.Genet.* (1974) 11, 109-113
- Turner, G., Eastman, C., Casey, J., McLeay, A., Procopis, P., Turner, B.: X-Linked mental retardation associated with macroorchidism. *J.Med.Genet.* (1975) 12, 367-371
- Turner, G., Till, R., Daniel, A.: Marker X chromosomes, mental retardation and macroorchidism. *New Engl. J. Med.* (1978) 229, 1427
- Turner, G., Brookwell, R., Daniel, A., Selikowitz, M., Zilibowitz, M.: Heterozygous expression of X-linked mental retardation and X-chromosome marker fra (X) (q27). *New Engl. J. Med.* (1980) 303, 662-664
- Turner, G., Opitz, J.M.: Editorial comment: X-Linked mental retardation. *Am.J.Med.Genet.* (1980) 7, 407-415
- Turner, G.: Editorial comment: X-Linked mental retardation. *Psych. Medicine* (1982) 12, 471-473
- Turner, G., Jacobs, P.A.: Marker (X) linked mental retardation. *Hum.Genet.* (1983) 13, 83-112
- Uchida, I.A., Freeman, V.C.P., Jamro, H., Partington, M.W., Soltan, H.C.: Additional evidence for fragile X activity in heterozygous carriers. *Am.J.Hum.Genet.* (1983) 35, 861-868
- Van Roy, B.D., De Smedt, M.C., Raes, R.A., Dumon, J.E., Leroy, J.G.: Fragile X trait in a large kindred: Transmission also through normal males. *J.Med.Genet.* (1983) 20, 286-289
- dies., Fra-X syndrome transmitted through males. *Clin.Genet.* (1983) 23, 219
- Veenema, H., Geraedts, J.P.M.: The fragile X chromosome segregating in a large pedigree. *Clin.Genet.* (1983) 23, 254, Abstracts
- Vekemans, M., Popovich, B., Rosenblatt, D., Monroe, P.: Chromosomal breakage in normal and fragile X subjects using low folate culture conditions. *J.Med.Genet.* (1983) 20, 404-407
- Venter, Ph.A., Op't Hof, J., Coetzee, D.J., Van der Walt, Ch., Retief, A.E.: Short communications: No marker (X) syndrome in autistic children. *Hum.Genet.* (1984) 67, 107

- Vianna-Mrogante, A.M., Armando, I., Prota-Pessoa, O.:
Letter to the editor: Escalante syndrome and the marker X
chromosome. *Am.J.Med.Genet.* (1982) 12, 237-240
- Vogel, F., Krüger, J., Brondum-Nielsen, K., Fryns, J.P.,
Schindler, D., Schinzel, A., Schmidt, A., Schwinger, E.:
Original investigations: Recurrent mutation pressure does
not explain the prevalence of the marker (X) syndrome.
Hum.Genet. (1985) 71, 1-6
- Walther, J.-U., Stengel-Rutkowski, S., Murken, J.-D.:
Observations with G banding of human chromosomes. Reduction
of dye concentration in Soerensen buffered solutions is
sufficient for demonstrating G bands. *Humangenetik* (1974)
25, 49-51
- Warren, St. T., Glover, T.W., Davidson, R.L., Jagadeeswaran,
P.: Linkage and recombination between fragile X-linked
mental retardation and the factor IX gene. *Hum.Genet.* (1985)
69, 44-46
- Watson, M.S., Leckman, J.F., Annex, B., Breg, W.R., Boles, D.,
Volkmar, F.R., Cohen, D.J.: Fragile X in a survey of 75
autistic males. *New Engl. J. Medic.* (1984) May 31
- Webb, G.C., Rogers, J.G., Pitt, D.B., Halliday, J., Theobald,
T.: Transmission of fragile (X) (q27) site from a male.
Lancet (1981) II, 1231-1232
- Webb, G.C., Halliday, J.L., Pitt, D.B., Judge, C.G., Leversha,
M.: Fragile (X) (q27) sites in a pedigree with female
carriers showing mild to severe mental retardation. *J.Med.
Genet.* (1982) 19, 44-48
- Webb, R., Gosden, C.M., Rodeck, C.H., Hamill, M.A., Eason, P.
E.: Prenatal diagnosis of X-linked mental retardation with
fragile (X) using fetoscopy and fetal blood sampling.
Prenat. Diagn. (1983) Vol. 3, 131-137
- Webb, T., Thake, A., Todd, J., Bunday, S.: Prevalence of
fragile X chromosome. *Lancet* (1984) Jan. 28
- Weitbracht, H.J.: *Psychiatrie im Grundriß*. Berlin/Heidelberg/
New York 1973
- Winter, R.M., Pebmrey, M.E., Davies, K.E.: Analysis of linkage
data with factor IX corroborates the hypothesis that a pre-
mutation, followed by a recombination event, generates the
fullmutation in fragile X linked mental retardation.
J.Med.Genet. (1985) 22, 397
- Yarbrough, K.M., Howard-Peebles, P.N.: X-Linked nonspecific
mental retardation: Report of a large kindred. *Clin.Genet.*
(1976) 9, 125-130
- Zimbardo, P.G.: *Psychologie*. Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo
1985
- Zollinger, A., Schmid, W., Vilan, J., Sorg, B., Knoblauch, M.:
X-chromosomaler Schwachsinn mit brüchigem X-Chromosom und
Makroorchidismus. *Schweiz.med.Wschr.* (1983) 113, 238-244

A n h a n g

KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

1. Allgemeines:

	normal	auffällig	
- Größe	☐	☐	 cm
- Gewicht	☐	☐	 kg
- Ernährungszustand	☐	☐	reduziert, adipös
- Allgemeinzustand	☐	☐	reduziert

2. Haut:

- Farbe	☐	☐	blaß, ikterisch
- Behaarung	☐	☐	
- Sonstiges	☐	☐	

3. Kopf:

- Kopfumfang	☐	☐	 cm
- Augen	☐	☐	blaß-blaue Iris
- Gesicht	☐	☐	längliche Form
			breite Nase
			prominentes Kinn
			hohe Stirn
- Mundhöhle	☐	☐	gr. Zahnabstand
			hochgewölbt. Gaumen
			gr., unförmige Zunge
			Prognathie
- Ohren	☐	☐	 cm
			abstehend
			Form:

4. Thorax:

- Gynäkomastie	☐
- Thorax-Asymetrie	☐
- Sonstiges	☐

5. Abdomen:

☐

- Leistenhernie
- Sonstiges

☐ links, rechts, beids.
☐

6. Epilepsie:

- Grand-mal-Anfälle
- Petit-mal-Anfälle
- sonstige Anfallstypen

☐
☐
☐

PERSÖNLICHKEIT

- aufgeschlossen
- kooperativ
- freundlich
- schüchtern
- konzentrationsschwach
- nervös
- unruhig
- hyperkinetisch
- reizbar
- Tics
- autistisch
- Sonstiges

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

SPRACHE

normal auffällig

- Wortschatz

☐
☐

(Klavier, Kochlöffel,
Kirschen, Knie,
Taschenlampe, Butter)
aktiv - passiv

- Satzbau
- Sprachtempo
- Sprachrhythmik
- Wiederholungen
- sonstige Auffälligkeiten

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

langsam - schnell
stottern, stolpern

Hörvermögen:

5 mtr.:

2 mtr.:

NEUROLOGISCHER STATUS:

normal pathol.

nicht
prüfbar

1. Hirnnerven

- Pupillen	☐	☐	eng, weit, ungl.
- Lichtreaktion	☐	☐	träge, fehlt
- Konvergenzreaktion	☐	☐	fehlt
- Stellung d. Bulbi	☐	☐	Strab.konv.-div.
- Ex-o. Enophthalmus	☐	☐	
- Nystagmus	☐	☐	
- Mimik	☐	☐	
- Zungenabweichung	☐	☐	nach:
- NAP frei	☐	☐	
- sonstige Auffälligkeiten	☐	☐	

2. Koordination

- Romberg-Versuch	☐	☐
- Blindgang	☐	☐
- Monopedales Hüpfen	☐	☐
- Finger-Nase-Versuch	☐	☐
- Knie-Haken-Versuch	☐	☐

3. Motilität

- Paresen	☐	☐
- Spastik	☐	☐
- Muskeltonus	☐	☐
- Armhalte-Versuch	☐	☐
- Beinhalte-Versuch	☐	☐

4. Reflexe

	li	re
- Bizeps		
- Patellarsehnen-R.		
- Achillessehnen-R.		
- Babinski		

5. Grobe Kraft

☐	☐
--------------------------	--------------------------

normal pathol.

6. Herz-Kreislauf

☐☐

7. Äußeres Genitale

- Testis

☐☐

re: ... ml, li: ... ml

- Penis

☐☐

..... cm

8. Bewegungsapparat

- Gelenkbeweglichkeit

☐☐

- Wirbelsäule

☐☐

Skoliose, Kyphose

- Füße

☐☐

Plattfüße

Sonstiges:

- Arme

☐☐

.... cm

- Hände

☐☐

.... cm

breit, kräftig, schmal

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Murken für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Kunze bedanke ich mich für die fachliche Unterstützung.

Herrn Dr. U.-J. Walther gilt mein Dank für die hilfreiche Betreuung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Frau Dr. rer. nat. A. Wirtz (Abt. pädiatr. Genetik der Universitäts-Kinderpoliklinik) danke ich für die zeitaufwendige zytogenetische Untersuchung.

Weiterhin danke ich Dipl.-Psychologin Frau Luers-Wegscheider für die Durchführung und Auswertung der Intelligenztests.

Dem Pflegepersonal von Ursberg, insbesondere Schwester Alma, danke ich für die freundliche Unterstützung bei meinen Untersuchungen.

Lebenslauf

Name: Marianne Huber

Geburtsdatum: 2. September 1957

Geburtsort: München

Vater: Andreas Huber, Kriminalhauptmeister

Mutter: Anna Huber, geb. Müller, Hausfrau

Schulbesuche: 1964-69 Volksschule in München
1969-78 Bertold-Brecht-Gymnasium
in München
Abitur: Juni 1978

Studium: Okt. 1978 - Mai 1985
Humanmedizin an der LMU-München
Physikum: August 1980
1. Staatsexamen: August 1981
2. Staatsexamen: März 1984
3. Staatsexamen: schriftl.: 10.4.1985
mündl.: 24.5.1985

